

Aus der Forschergruppe Diabetes und aus der III. Medizinischen
Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing

*

Untersuchungen zum extrapankreatischen Wirkungsmechanismus oraler Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter S. Wittmann
aus München

München 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0083

Aus der Forschergruppe Diabetes und aus der III. Medizinischen
Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing

*

Untersuchungen zum extrapankreatischen Wirkungsmechanismus oralen Antidiabetika vom Typ der Sulfonylharnstoffe

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin verfaßt
und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Peter S. Wittmann
aus München

München 1974

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät München
der Universität München

Berichterstatter : Prof.Dr.H.Mehnert

Mitberichterstatter : Prof.Dr.N.Zöllner

Dekan : Prof.Dr.W.Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 2.7.1974



Erschienen als Band 2 der Reihe VII (Medizin, Abt. Pharmakologie) der EUROPÄISCHEN HOCHSCHULSCHRIFTEN im Verlag Peter Lang, Frankfurt/Main.

Meinen Eltern gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. EINLEITUNG.....	1
II. MATERIAL und METHODIK.....	3
1. Untersuchungsgut.....	3
2. Chemische Methoden.....	5
a. Glucosebestimmung.....	5
b. Insulinbestimmung.....	6
c. Bestimmung der freien Fettsäuren.....	11
d. Glycerinbestimmung.....	12
e. Lactatbestimmung.....	13
f. Pyruvatbestimmung.....	14
g. Acetacetatbestimmung.....	15
h. β -Hydroxybutyratbestimmung.....	16
3. Statistische Methoden.....	17
4. Abkürzungen und Synonyma.....	18
III. ERGEBNISSE.....	20
1. Untersuchungen zur basalen Lipolyse nach Verabreichung verschiedener Sulfonylharnstoffderivate.....	20
2. Untersuchungen nach Stimulation der Lipolyse durch Katecholamine.....	28
a. Verabreichung von Noradrenalin über 60 Minuten und Injektion verschiedener Sulfonylharnstoffe nach 30 Minuten.....	30
b. Verabreichung von Adrenalin über 90 Minuten und Injektion verschiedener Sulfonylharnstoffe nach 30 Minuten.....	47
IV. DISKUSSION.....	63
1. Besprechung des vorliegenden Schrifttums.....	63
2. Diskussion der eigenen Ergebnisse.....	70
V. ZUSAMMENFASSUNG.....	80
VI. LITERATURVERZEICHNIS.....	83

I EINLEITUNG

Obwohl der pankreatische Effekt der Sulfonylharnstoffe als der wichtigste Wirkungsmechanismus dieser Substanzen gilt (10, 70), sind direkte periphere Effekte bekannt, die möglicherweise zur therapeutischen Wirkung beitragen (22, 24, 83). In einer großen Anzahl von Veröffentlichungen wurde der schnelle Anstieg der Plasmainsulinspiegel beim Menschen und am Tier nach akuter Verabreichung von Sulfonylharnstoffen gezeigt (2, 51, 74).

Zusätzlich ergaben sich jedoch immer wieder Hinweise auf einen möglichen extrapankreatischen Effekt der Sulfonylharnstoffe am Muskel-, Fett- und Lebergewebe, der möglicherweise zur Blutzuckersenkung beitragen könnte (15, 23, 25). An isolierten Fettzellen von Ratte und Mensch konnte ein direkter antilipolytischer Effekt von Tolbutamid, Tolazamid und Glibenclamid nachgewiesen werden (21, 83, 87); Untersuchungen in vitro am menschlichen Fettgewebe deuten ebenfalls auf diese Wirkung besonders nach Tolbutamidgabe hin (30).

Ziel der vorliegenden Untersuchungen sollte es sein, die Wirkung verschiedener Sulfonylharnstoffe mit und ohne Blockade der Insulinsekretion durch Katecholamine am Menschen zu untersuchen. Der Nachweis eines zusätzlichen, extrapankreatischen Effektes der Sulfonylharnstoffe am Men-

schen erscheint umso wichtiger, da immer wieder von klinischer Seite über günstige Wirkungen einer kombinierten Therapie mit Sulfonylharnstoffen und Insulin berichtet wurde (3, 48). Die vorliegende Untersuchung beschränkt sich jedoch nur auf die mögliche klinische Relevanz eines antilipolytischen Effektes verschiedener Sulfonylharnstoffpräparate; eine Aussage über eine extrapankreatische Wirkung an einzelnen Geweben kann bei der vorliegenden Untersuchung nicht erfolgen.

II 1 UNTERSUCHUNGSGUT

Die Untersuchungen wurden bei stoffwechselgesunden Personen durchgeführt. Die Probanden hatten normales Körpergewicht; in ihren Familien war kein Diabetes mellitus bekannt.

Nach einer Nüchternperiode von zehn bis zwölf Stunden wurde den Probanden am Untersuchungstag ein Kunststoffkatheter in der Armvene gelegt. Nach weiteren zehn Minuten wurde Blut entnommen. Danach erfolgte die Injektion der einzelnen Sulfonylharnstoffpräparate (Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid) in einem Zeitraum von drei Minuten. Weitere Blutentnahmen wurden 2, 5, 10, 15, 20, 30, 45, 60 Minuten nach Ende der Injektion durchgeführt. Aus dem Venenblut wurde Glucose, Insulin, freie Fettsäuren, Lactat und Pyruvat bestimmt.

In einer zweiten Untersuchungsreihe wurde versucht, die Insulinsekretion mit Katecholaminen zu blockieren. Dabei wurden Noradrenalin bzw. Adrenalin in einer Dauerinfusion verabreicht. Die Untersuchungen erfolgten wiederum an stoffwechselgesunden Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 26 Jahren.

Nach einer Vorperiode von 60 Minuten wurde Noradrenalin ($6 \mu\text{g}/\text{min}$) über 60 Minuten als Dauerinfusion verabreicht. 30 Minuten nach Infusionsbeginn erfolgte die Sulfonylharnstoffinjektion von je Tolbutamid, Glibornurid und Gliben-

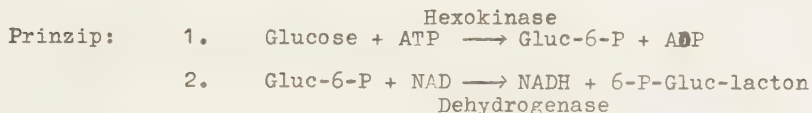
- 4 -

clamid innerhalb von zwei Minuten. Zwei Stunden nach Versuchsbeginn wurde wieder wie in der ersten Stunde physiologische Kochsalzlösung ohne Noradrenalin infundiert. In dieser Versuchsreihe wurden neun Probanden untersucht. Über eine Kunststoffvenüle wurde venöses Blut zu folgenden Zeiten entnommen: 0, 15, 30, 45, 60, 70, 80, 90, 95, 100, 110, 120, 140, 160, 180 Minuten nach Versuchsbeginn. Aus dem Venenblut erfolgte die Bestimmung von Glucose, Insulin, freie Fettsäuren, freies Glycerin, Gesamtglycerin, Lactat und Pyruvat.

In der zweiten Versuchsreihe mit Katecholaminen wurde Adrenalin in der Dosierung von 6 $\mu\text{g}/\text{min}$ über 90 Minuten infundiert. Die übrige Versuchsanordnung entsprach der Dauerinfusionsreihe mit Noradrenalin über 60 Minuten. Bei den Probanden handelte es sich wieder um zehn stoffwechselgesunde Versuchspersonen mit einem Durchschnittsalter von 25 Jahren.

2 a D - GLUCOSE - Bestimmung

von M.W.Slein in Bergmeyer (4) S 117 ff.



Beide Reaktionen verlaufen praktisch quantitativ ; gemessen wird das entstehende NADH spektrophotometrisch bei 344 m μ oder 360 m μ und dient als Maß für Gleichung 1. .

Notwendige Reagenzien: entsprechende, wässrige Lösungen

1. ZnSO₄ · 7H₂O pa
2. Ba(OH)₂ · 8 H₂O pa
3. Trishydroxyaminomethylmethan
4. MgSO₄ · 6 H₂O pa
5. Serum-Albumin kristallin
6. ATP als Dinatriumsalz
7. Hexokinase
8. Gluc-6-P Dehydrogenase

Arbeitsweise:

Enteiiweißung mit 2. und 1. , zuviel von 1. hemmt das enzymatische System , zuviel von 2. führt zu unvollständiger Enteiiweißung (evtl. mit KClO₄ enteiiweißen) . Zuerst 2. dann 1. zusetzen , ca 5 min bei 5000 g zentrifugieren . Probe mit 3.,4.,5.,6.,8.,9., gut mischen und ablesen. Dann 7. (NAD) zugeben , und in 1 min - Abständen ablesen. Der Endwert darf nicht zu sehr verzögert sein. Die Berechnung erfolgt nach der Extinctionsänderung.

2 b Insulin (JRJ) - Bestimmung

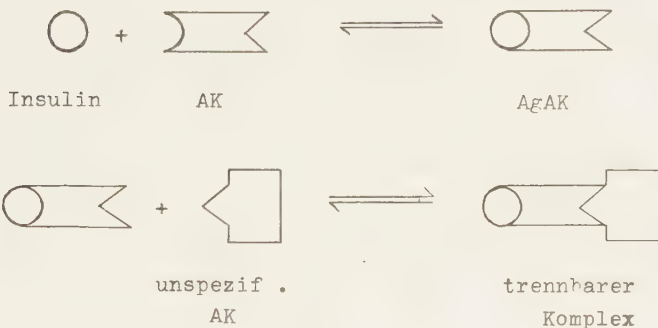
Das Prinzip der ursprünglich von Hales und Randle (34) beschriebenen Methode beruht auf einer Antigen-Antikörper-Reaktion in vitro. Das Insulin wird mit Hilfe eines spezifischen Antikörpers ausgefällt. Da sich jedoch diese geringe Menge zu keiner biochemischen Bestimmungsart eignet, muß ein Verstärkungssystem eingeführt werden.

Diese Verstärkung beruht darauf, daß man das zu bestimmende Insulin mit einer definierten Menge an radioaktiv markiertem Insulin (J^{125}) am Antikörper konkurrieren läßt, und damit aus der Radioaktivität Rückschlüsse auf die zugeführte Insulinmenge ziehen kann. Das System muß mit einer bekannten Menge an Insulin geeicht werden.

Schließlich muß der ausgefällte Antigen-Antikörper-Komplex aus dem Bestimmungsansatz entfernt werden. An diesem Problem scheiterte lange Zeit diese Bestimmungsmethode, weshalb biologische Methoden vorgezogen wurden. Das Problem wurde von Hales und Randle u.a. dadurch gelöst, daß sie den Antikörper mit Hilfe eines anderen unspezifischen Antikörpers vergrößerten, wodurch der Komplex mit physikalischen Methoden getrennt werden konnte.

In unserem Fall wurde die Trennung durch Filtration durch Acetat-Elektrophorese-Papier vorgenommen.

Prinzip der Methode nach Morgan und Lazarow (65)



Da diese Vorgänge reversibel ablaufen, ist bei Verdrängung des zu bestimmenden Insulins durch markiertes Insulin diese Verdrängung am Antigen-Antikörper-Komplex proportional dem in Lösung befindlichen Insulin. Dadurch kann nach Erstellen einer Eichreihe aus der Radioaktivität auf die Menge des Seruminsulins geschlossen werden. Es läßt sich leicht erkennen, daß mit dieser Methode alle durch Antikörper erfaßbare Substanzen bestimmt werden können, aber ebenso ist es evident, daß sich nur der mit Antikörper erfaßbare Anteil der Hormonaktivität bestimmt wird, der für den Fall des Insulins nur 10 - 50 % der tatsächlichen Aktivität sein soll.

Reagenzien: (IRI - Kit: Radiochemical Centre, Amerskam)

1. Insulin binding reagent (IBR):

- Antiseren gegen Insulin vom Meerschweinchen
- Antiseren gegen Meerschweinchen-Protein von Kaninchen

die Pufferlösung enthält EDTA

2. Jodiertes Insulin:

mit J^{125} markiertes Insulin vom Menschen

Halbwertszeit 60.2 Tage, 0.35 - Strahler

3. Puffer:

$Na H_2 PO_4 \cdot 2 H_2O$ 6.2 g

Äthylmercuritthio-

salizylat - Na 0.25 g

Serum Albumin Rind

(reinst, kristallin) 1 g

mit NaOH auf pH 7.4

4. Standardlösung an genau bestimmten menschlichen Insulin

5. Hämaccel als Filtrierlösung (Behringwerke AG)

6. Szintillatinsflüssigkeit:

Ethanol 750 ml

Dioxan 1500 ml

Naphthalen 250 g

2.5-Diphenyloxazol 25 g

Toluol 2550 ml

Bestimmt wurde in Packard Liquid Szintillation Counter.

Arbeitsweise:

Verdünnung der Standardlösung in verschiedene Konzentrationen bis 200 μ U/ml. Herstellung der IBR - Lösung, und Versetzen der Standardlösung bzw. des Serums damit. Zugabe von gelöstem, markiertem Insulin. 18 Stunden Aufbewahrung bei 2-4° Celsius. Dann Filtration durch Acetat-Elektrophorese-Streifen mit Nachspülen von Hämaccel, das aus wirtschaftlichen Gründen dem Serm-Albumin-Puffer vorgezogen wurde.

Kritik:

Trotz genauer Beachtung der gegebenen Vorschriften ließ sich eine relativ starke Streuung der Werte nicht vermeiden. Varianten der Pufferzusammensetzung o.ä. werden durch die für jeden Versuch neu angefertigten Eichreihen eliminiert. Nicht völlig eliminieren läßt sich der Faktor der Filtrationszeit, da kaum eine Pumpe über längere Zeit gleichmäßig arbeitet.

Ein anderer Parameter, nämlich die Radioaktivität, läßt sich ebenfalls nicht völlig durch die Eichreihe ausgleichen. Deshalb wurde zur Prüfung eine Reihe von Nüchternwerten aufgestellt, die sich bei genügend hoher Anzahl nach statistischer Normalverteilung verhalten. Dabei stellte sich eindeutig heraus, daß die Insulinwerte, die bei hoher Radioaktivität bestimmt wurden, signifikant höher waren als die bei niederer Aktivität. Dieser Effekt wurde nicht durch die Eichreihe eliminiert. Daher muß gefordert werden, daß stets Insulin von möglichst gleicher Radioaktivität verwendet

wird, was bei der relativ geringen Halbwertszeit von 60 Tagen schwierig ist.

Eine andere Möglichkeit, diesen Fehler zu eliminieren, besteht darin, daß man die radioaktivitäts-bedingte Abweichung berechnet, und dann die einzelnen Versuchsergebnisse an Hand tabellarischer Umrechnungen nivelliert.

Statistische Auswertung der Nüchternwerte von IRI:

Versuche mit niederer Aktivität x

Versuche mit hoher Aktivität y

$\bar{x}$ = 11.5	$\mu\text{U/ml}$	$\bar{y}$ = 39	$\mu\text{U/ml}$
n_x = 37	Werte	n_y = 28	Werte
s = 6.21		s = 26	
$s_{\bar{x}}$ = 1.03		$s_{\bar{y}}$ = 5.05	

Signifikant unterschiedlich ($p < 0.0005$)

2 c FREIE FETTSÄUREN - Bestimmung

Nach W.G. Duncombe (19)

Reagents:

copper-reagent:

9 Vol. 1 Mol-trietholamine

1 Vol. 1 N-acetic acid

10 Vol. 6.45% $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

DEDTC - Lösung:

0.1% Lösung von Sodium diethylthiocarbamat in butan-2-ol

Arbeitsweise:

Ca 5 ml der Chloroform-Lösung der FFS mit ca 2.5 ml der Kupfer-Lösung kräftig mindestens 2 min. schütteln . Zentrifugieren zur Phasentrennung . Entfernen der oberen , wässrigen Lösung . 3 ml der Chloroform - Lösung werden in ein trockenes Gefäß pipettiert ohne es mit der wässrigen Kupfer-Lösung zu verunreinigen . 0.5 ml der DEDTC-Lösung werden in die Chloroform-Lösung gebracht . Nach Schütteln kann die Extinction bei $440 \mu\text{m}$ gegen eine Nullprobe gemessen werden . Die Extinktion verläuft der Konzentration der FFS im Meßbereich proportional . Anwendung für FFS der Länge $C_{10} - C_{18}$, auch in Gegenwart von Cholesterol und dessen Estern .

2 d GLYZERIN - Bestimmung

nach Eggstein M. und Kreutz F.H. (20)

Prinzip:

1. Glyzerin + ATP $\xrightleftharpoons{\text{Glycerokinase}}$ Glyz-1-P + ADP
2. ADP + Phosphoenolpyr. $\xrightleftharpoons{\text{Pyruvatkinase}}$ ATP + Pyruvat
3. Pyruvat + NADH $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + NAD

Die Reaktion erfolgt quantitativ ; gemessen wird die Abnahme der Extinction bei 340 , 334 , 366 nm .

Reagentien:

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Triätholamin-HCl | 7. LDH |
| 2. $\text{MgCl} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ pa | 8. Glycerokinase |
| 3. Tricyclohexylammon-phosphoenolpyruvat | 9. Perchlorsäure 70% |
| 4. NADH | 10. KOH 25% |
| 5. Pyruvatkinase | 11. Äthanol absolut |
| 6. ATP | 12. Universalindikator |
| | 13. NaHCO_3 pa (Merck) |

Arbeitsweise:

Das Reaktionsgemisch wird für jede Bestimmungsreihe frisch angesetzt . Das Serum wird mit äthanolischer Kalilauge versetzt und 20 min inkubiert . Dann wird die Lösung mit Perchlorsäure neutralisiert , der Protein - Perchloratniederschlag wird abzentrifugiert. Mit dem neutralem Überstand erfolgt nach obigem Prinzip die Bestimmung .

Berechnung: $E_{nm} \cdot \text{Konst.} = \text{mmol fr. Glyzerin} / l$

2 c FREIE FETTSÄUREN - Bestimmung

Nach W.G. Duncombe (19)

Reagents:

copper-reagent:

9 Vol. 1 Mol-trietholamine

1 Vol. 1 N-acetic acid

10 Vol. 6.45% $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$

DEDTC - Lösung:

0.1% Lösung von Sodium diethylthio-
carbamat in butan-2-ol

Arbeitsweise:

Ca 5 ml der Chloroform-Lösung der FFS mit ca 2.5 ml der Kupfer-Lösung kräftig mindestens 2 min. schütteln . Zentrifugieren zur Phasentrennung . Entfernen der oberen , wässrigen Lösung . 3 ml der Chloroform - Lösung werden in ein trockenes Gefäß pipettiert ohne es mit der wässrigen Kupfer-Lösung zu verunreinigen . 0.5 ml der DEDTC-Lösung werden in die Chloroform-Lösung gebracht . Nach Schütteln kann die Extinction bei $440\text{ }\mu\text{m}$ gegen eine Nullprobe gemessen werden . Die Extinktion verläuft der Konzentration der FFS im Meßbereich proportional . Anwendung für FFS der Länge $C_{10} - C_{18}$, auch in Gegenwart von Cholesterol und dessen Estern .

2 d GLYZERIN - Bestimmung

nach Eggstein M. und Kreutz F.H. (20)

Prinzip:

1. Glyzerin + ATP $\xrightarrow{\text{Glycerokinase}}$ Glyz-1-P + ADP
2. ADP + Phosphoenolpyr. $\xleftarrow{\text{Pyruvatkinase}}$ ATP + Pyruvat
3. Pyruvat + NADH $\xrightleftharpoons{\text{LDH}}$ Lactat + NAD

Die Reaktion erfolgt quantitativ ; gemessen wird die Abnahme der Extinction bei 340 , 334 , 366 nm .

Reagentien:

- | | |
|--|-----------------------------------|
| 1. Triätholamin-HCl | 7. LDH |
| 2. $\text{MgCl} \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ pa | 8. Glycerokinase |
| 3. Tricyclohexylammon-phosphoenolpyruvat | 9. Perchlorsäure 70% |
| 4. NADH | 10. KOH 25% |
| 5. Pyruvatkinase | 11. Äthanol absolut |
| 6. ATP | 12. Universalindikator |
| | 13. NaHCO_3 pa (Merck) |

Arbeitsweise:

Das Reaktionsgemisch wird für jede Bestimmungsreihe frisch angesetzt . Das Serum wird mit äthanolischer Kalilauge versetzt und 20 min inkubiert . Dann wird die Lösung mit Perchlorsäure neutralisiert , der Protein - Perchloratniederschlag wird abzentrifugiert. Mit dem neutralem Überstand erfolgt nach obigem Prinzip die Bestimmung .

Berechnung: $E_{nm} \cdot \text{Konst.} = \text{mMol fr.Glyzerin} / l$

2 e LACTAT - Bestimmung

nach H.J.Hohorst in Bergmeier (4) S. 266

Prinzip:

Zur quantitativen Dehydrierung von Lactat müssen die Reaktionsprodukte aus dem Gleichgewicht entfernt werden (Protonen durch alk.Medium , Pyruvat als Hydrazon)



Reagenzien:

- | | |
|------------------|-----------------------|
| 1.Hydrazinsulfat | 6.Perchlorsäure |
| 2.Glycin | 7.EDTA |
| 3.Natronlauge | 8.NAD |
| 4.Kaliumcarbonat | 9.LDH |
| 5.Methylorange | 1.,2.,3.,7., : Puffer |

Arbeitsweise:

Nach Enteiweißung Bestimmungsansatz ohne Enzymzusatz zweimal im 3min-Abstand ablesen , LDH - Suspension einmischen und nach Ablauf der Reaktion (10-20 min) nochmals im 3min-Abstand Extinktion ablesen .
Berechnung der Konzentration mittels der Extinctionsdifferenz .

Störfaktoren:

pH-Verschiebungen , Temperaturänderungen (Autooxydation)

2 f PYRUVAT - Bestimmung

nach T.Bücher ea. in Bergmeier (4) S. 253

Prinzip:



bei pH 7.6 liegt das Gleichgewicht weit rechts ;
gemessen wird die Abnahme der NADH - Extinction ;

Reagentien:

- | | |
|------------------------------|------------------------------|
| 1.Kaliumcarbonat pa. | 6.EDTA |
| 2.Methylorange | 7.Na-Hydrogen-carbonat |
| 3.Perchlorsäure | 8.NADH - Na ₂ |
| 4.Tiräthanolaminhydrochlorid | 9.LDH |
| 5.Natronlauge | 4.,5.,6. : Puffer (pH 7.6) |

Arbeitsweise:

Enteweißung mit Perchlorsäure , den Überstand bis
pH 3.5 titrieren und das sedimentierte Kaliumper -
chlorat dekantieren . Vom Bestimmungsansatz die
Extinction bestimmen , die LDH - Suspension einmischen
und nach 6 min den Endwert ablesen . Berechnung der
Konzentration nach der Extinctionsdifferenz aus
folgender Formel :

$$\frac{\Delta E \times V}{\epsilon \times d} = \mu \text{Mol Pyruvat} / \text{Testansatz}$$

2 g ACETACETAT - Bestimmung

nach Williamson (89) in Bergmeier (4) S 454

Prinzip:

Hydroxybutyrat + NAD $\xleftarrow{\text{Hb-Dehydrogenase}}$ AcAc+NADH
gemessen wird die Abnahme der NADH-Extinction bei
340nm , bei pH 7 , und 25° C ; 98% AcAc werden reduziert.

Reagenzien:

- | | |
|-----------------------------|-------------------------------------|
| 1. Kaliumhydrogenphosphat | 5. Universalindikator |
| 2. Dikaliumhydrogenphosphat | 6. Acetacetat |
| 3. Perchlorsäure pa | 7. Reduziertes NADH |
| 4. Kaliumhydroxid | 8. D-β-Hydroxybutyrat-Dehydrogenase |

Arbeitsweise:

Blut sofort nach Entnahme abkühlen , und so rasch wie möglich enteiweißen , um die nicht-enzymatische Dekarboxylierung von Acetacetat zu vermeiden (D.A. Ressi, Arch. biol.)
Material mit Perchlorsäure versetzen , niedergeschlagenes Protein abzentrifugieren , überschüssige Perchlorsäure durch Fällung des Kaliumsalzes entfernen , Universalindikator zugeben , langsam mit Kalilauge den Umschlag des Indikators von pH 7 - 8 erreichen . 30 min im Eisbad stehen lassen , 10 min bei 3000g zentrifugieren , den Überstand dekantieren .

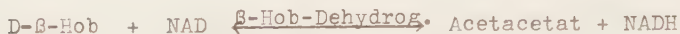
In Puffer- , Probe- und NADH-Lösung die Enzymlösung einmischen , alle 5 min Extinction ablesen bis die Reaktion beendet ist (ca 20 min) . Berechnung mittels der Extinctiondifferenzen .

Oxalacetat und D-Fructose stören die Bestimmung .

2 h β -HYDROXYBUTYRAT(β -Hob)-Bestimmung

nach Williamson (89) in Bergmeier (4) S.459

Prinzip:



Bei pH 8.5 wird β -Hob. zu 40% zu Acetacetat oxidiert , fängt man das entstehende Acetacetat als Hydrazon ab , so verläuft die Reaktion vollständig von links nach rechts . Gemessen wird die Zunahme der NADH-Konzentration bei 340 nm .

Reagentien:

- | | |
|---------------------------|--------------------------------|
| 1.Trishydroxymethylamino- | 5.Universalindikator |
| methan + 2.=Trispuffer | 6.Hydrazinhydrat |
| 2.Salzsäure 1N | 7.NAD als Säure |
| 3.Perchlorsäure p.a. | 8. β -Hob. als Na-Salz |
| 4.Kaliumhydroxyd | 9. β -Hob.-Dehydrogenase |

Arbeitsweise:

Enteweißung siehe Acetacetat . Im Testansatz Hydrazinpuffer, Trispuffer , Probe und NAD-Lösung gut mischen , alle 2 Minuten Extinktion ablesen . Enzymlösung einmischen , alle 10 Minuten bis zum Ende der Reaktion die Extinktion ablesen (40-60 Min.) .

Die Bestimmung kann gestört werden , wenn entsprechende Dehydrogenasen im Präparat enthalten sind , durch Malat , Sorbit und Mannit .

3 Statistische Methoden

Die Berechnung und Auswertung erfolgte nach E.Kreyszig (50) ,
die P-Werte wurden in den Tabellen von Geigy (29)
nachgesehen . Ergebnisse wurden bei $p < 0.05$ als
signifikant betrachtet .

Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum x}{n}$

Standardabweichung
des Einzelwerts $s = \sqrt{\frac{\sum (\bar{x} - x)^2}{n}}$

Standardabweichung
des Mittelwerts $s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n - 1}}$

Wahrscheinlichkeitsberechnung:

für $n_1 \neq n_2$:

$$t = \sqrt{\frac{n_1 \cdot n_2 (n_1 + n_2 - 2)}{n_1 + n_2}} \cdot \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{(n_1 - 1)s_1^2 + (n_2 - 1)s_2^2}}$$

für $n_1 = n_2$:

$$t = \sqrt{n} \cdot \frac{\bar{x} - \bar{y}}{\sqrt{s_1^2 + s_2^2}}$$

4 Zeichenerklärungen - Abkürzungen

x_i	=	x	=	Einzelwert
$\bar{x}$	=			Mittelwert
s_i	=	s	=	Standardabweichung des Einzelwerts
$s_{\bar{x}}$	=	sem	=	" des Mittelwerts
t	=			relative Wahrscheinlichkeit nach Student
P	=			absolute Wahrscheinlichkeit
n	=			Anzahl der Stichproben
s^2	=			Varianz der Stichproben
$s_{\bar{x}}^2$	=			Varianz der Grundgesamtheit
Σ	=			Summe
E	=			Extinction
pa.	=			pro analysi
IRI	=			Radio-Immunoassay-Insulin
FFS	=			freie Fettsäuren
AK	=			Antikörper
Ag	=			Antigen
AMP	=			Adenosinmonophosphat
NAD	=			Nicotinamid-adenin-dinucleotid
EDTA	=			Ethylendiamintetraaceticacid

Synonyma

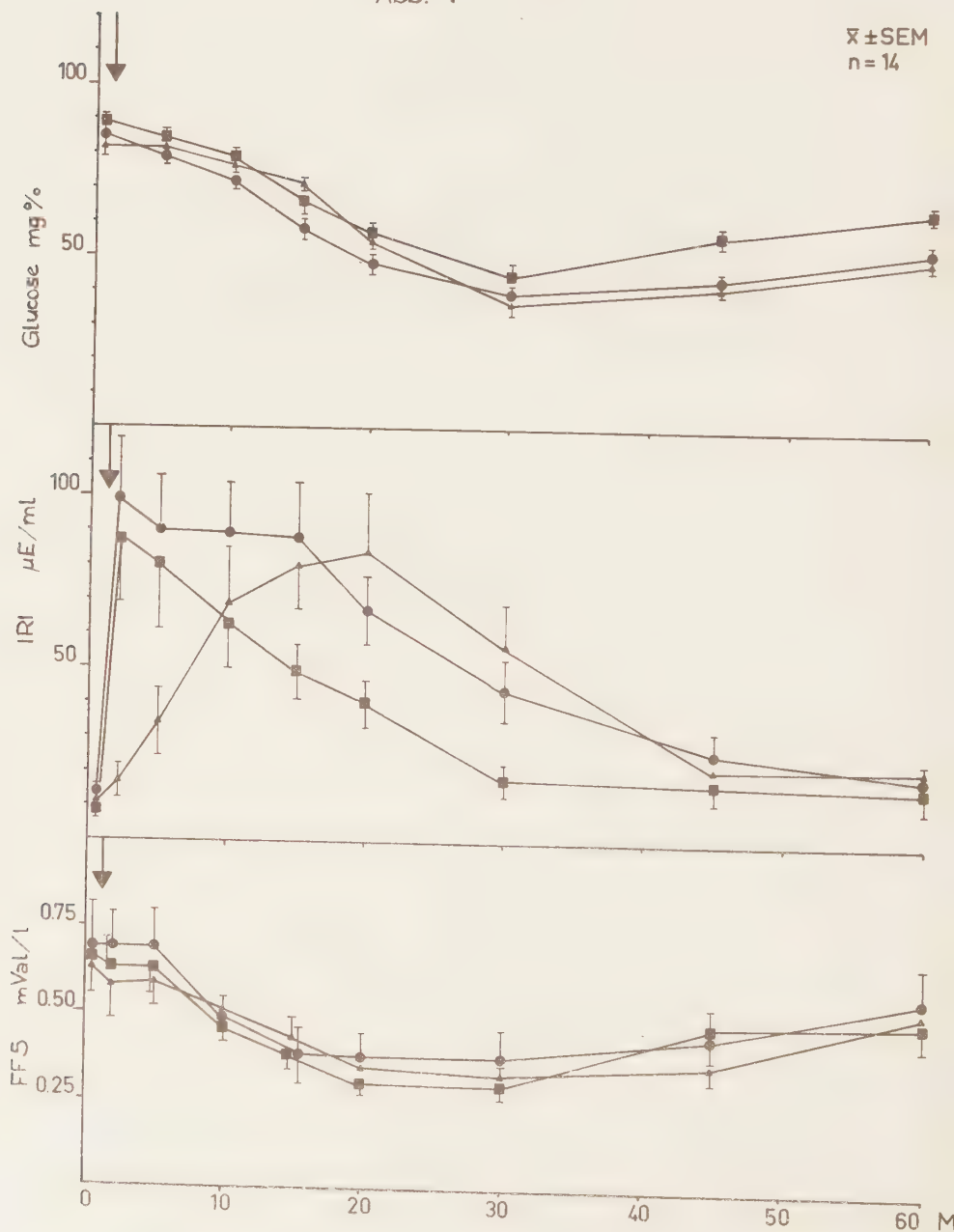
Artosin ^r	=	Rastinon ^r	=	Tolbutamid	=	BZ 55
Euglucon ^r	=	Daonil ^r	=	Glibenclamid	=	Hb 419
		Glutril	=	Glibornurid	=	Ro 6-4563

III. ERGEBNISSE

1. Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden Personen (n=13) nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid , 2mg Glibenclamid und 25mg und 50mg Glibornurid

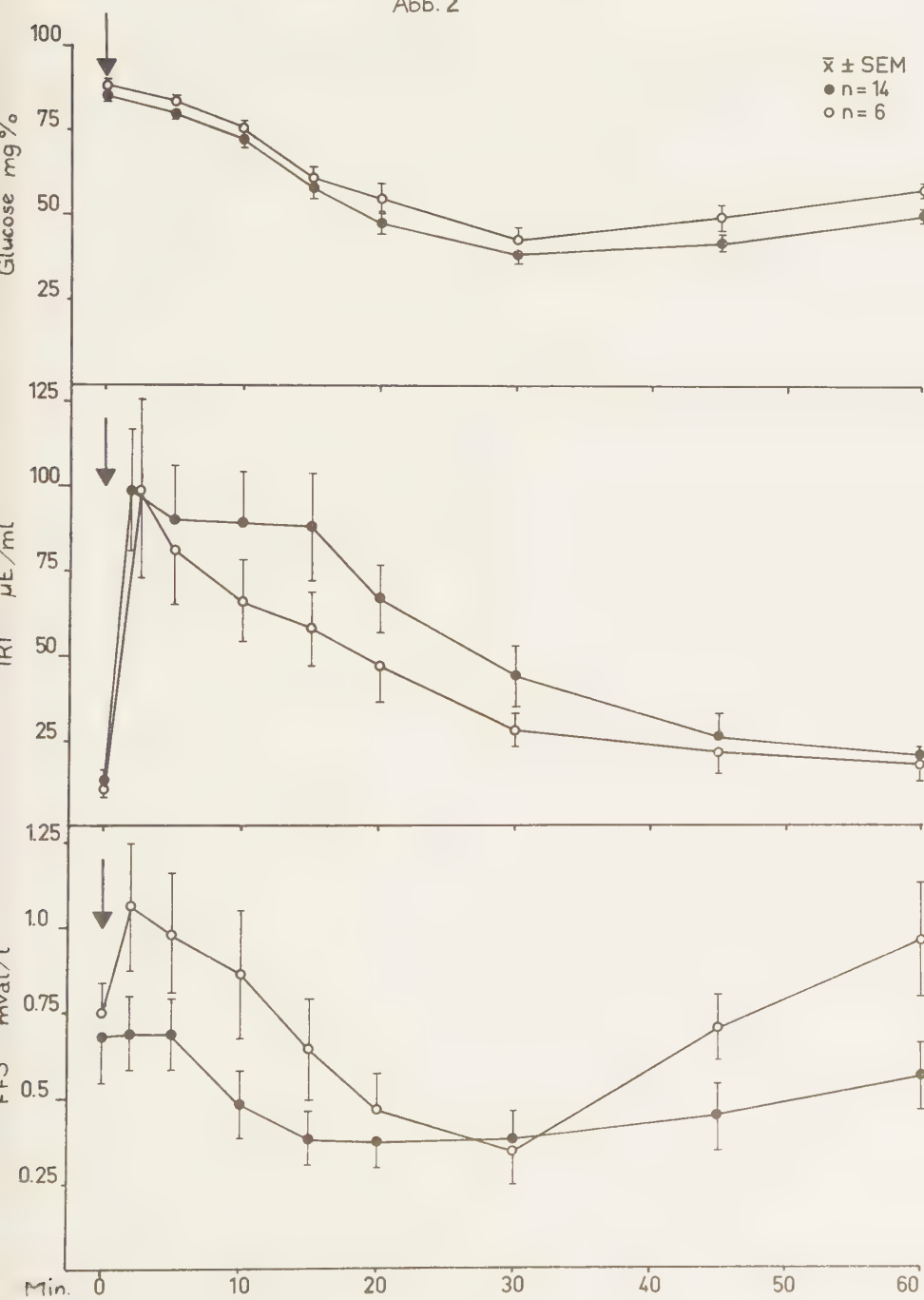
Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden Personen
nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid (■), 50mg Glibornurid (●)
und 2mg Glibenclamid (○)

Abb. 1



Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden Personen
nach intravenöser Verabreichung von 25mg (○) und 50mg (●) Glibornurid

Abb. 2



TAFELLE 1

Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden
Personen nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid

Zeit	0	2	5	10	15	20	30	45	60	
Blutglucose (mg%)	$\bar{x}$	89	85	85	77	65	56	45	57	64
	s	678	509	518	865	1076	1225	1337	805	703
	$\frac{s}{\bar{x}}$	1.81	1.41	1.38	2.31	2.88	3.27	3.57	2.23	1.96
	n	14	14	14	14	14	14	14	13	14
IRI (μ E/ml)	$\bar{x}$	9	87	80	62	49	40	18	17	17
	s	728	6551	6601	4644	3085	2696	1715	1615	2489
	$\frac{s}{\bar{x}}$	202	17.18	19.06	12.88	8.56	7.48	4.46	7.78	6.90
	n	13	13	12	13	13	13	13	12	13
FFS (mval/l)	$\bar{x}$	0.66	0.63	0.63	0.47	0.38	0.30	0.30	0.47	0.50
	s	0.29	0.26	0.27	0.17	0.16	0.11	0.13	0.19	0.25
	$\frac{s}{\bar{x}}$	0.09	0.08	0.08	0.04	0.03	0.04	0.04	0.06	0.07
	n	12	11	13	13	13	13	13	11	13
Lactat (mg%)	$\bar{x}$	86			7.9		8.6	10.0	11.2	11.2
	s	20			2.6		2.8	4.5	5.0	6.5
	$\frac{s}{\bar{x}}$	0.6			0.8		0.8	1.4	1.5	1.9
	n	11			11		12	11	12	12
Pyruvat (mg%)	$\bar{x}$	0.69			0.64		0.72	0.80	0.88	0.65
	s	0.15			0.17		0.16	0.11	0.09	0.21
	$\frac{s}{\bar{x}}$	0.04			0.50		0.05	0.03	0.08	0.06
	n	11			11		12	11	12	12

TABELLE 2

Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden
Personen nach intravenöser Verabreichung von 2mg Glibenclamid

Zeit	0	2	5	10	15	20	30	45	60	
Blutglucose (mg%)	$\bar{x}$	82	85	82	78	56	55	37	42	49
	s	7.9	7.0	5.6	4.8	8.1	12.8	12.4	6.8	6.9
	$s_{\bar{x}}$	2.2	2.0	1.6	1.4	2.4	3.6	3.4	1.9	1.9
	n	13	12	13	12	12	13	13	13	13
IRI (μ E/ml)	$\bar{x}$	10	17	34	69	79	84	56	22	19
	s	11.5	14.6	33.0	52.2	41.2	60.2	41.2	13.3	16.7
	$s_{\bar{x}}$	3.3	4.9	9.9	15.7	13.0	17.4	11.9	3.8	4.8
	n	12	9	11	11	11	12	12	12	12
FFS (mval/l)	$\bar{x}$	0.65	0.58	0.49	0.49	0.43	0.35	0.32	0.36	0.52
	s	0.35	0.34	0.26	0.21	0.23	0.18	0.19	0.20	0.23
	$s_{\bar{x}}$	0.10	0.10	0.07	0.06	0.06	0.05	0.05	0.05	0.06
	n	14	11	13	13	13	14	14	14	14
Lactat (mg%)	$\bar{x}$	7.1			7.4		7.7	7.3	11.8	12.4
	s	1.9			2.9		3.0	2.7	5.7	6.1
	$s_{\bar{x}}$	0.6			0.9		0.9	0.8	1.6	1.8
	n	12			11		12	12	12	11
Pyruvat (mg%)	$\bar{x}$	0.73			0.70		0.80	0.67	0.87	0.85
	s	0.15			0.16		0.41	0.16	0.29	0.34
	$s_{\bar{x}}$	0.04			0.05		0.12	0.05	0.08	0.11
	n	12			11		12	12	12	12

TABELLE 3

Untersuchungen zur basalen Lipolyse beistoffwechselgesunden
Personen nach intravenöser Verabreichung von 50mg Glibornurid

Zeit	0'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'	
Blutglucose (mg%)	$\bar{x}$	85	83	80	72	58	48	39	43	51
	s	5.9	4.6	4.7	8.1	10.5	11.5	7.1	5.9	6.0
	$\bar{s}_X$	1.5	1.3	1.3	2.2	2.8	3.1	2.8	1.9	1.6
	n	14	13	14	14	14	14	14	14	14
IRI (μ E/ml)	$\bar{x}$	13	99	89	89	85	67	44	26	19
	s	11.9	64.2	51.8	51.2	54.7	36.2	31.9	23.3	12.2
	$\bar{s}_X$	3.3	17.8	16.3	15.6	16.5	10.4	9.2	6.7	3.4
	n	13	13	12	11	11	12	12	12	13
FFS (mval/l)	$\bar{x}$	0.68	0.69	0.48	0.48	0.37	0.37	0.44	0.37	0.56
	s	0.54	0.41	0.42	0.38	0.29	0.29	0.34	0.29	0.37
	$\bar{s}_X$	0.14	0.11	0.11	0.11	0.08	0.08	0.09	0.10	0.01
	n	14	14	14	13	13	14	14	14	14
Lactat (mg%)	$\bar{x}$	7.23			7.22		7.80	8.89		14.5
	s	1.48			2.11		1.62	2.91		5.48
	$\bar{s}_X$	0.40			0.57		0.45	0.78		1.47
	n	14			14		13	14		14
Pyruvat (mg%)	$\bar{x}$	0.74			0.74		0.81	0.83		0.92
	s	0.13			0.18		0.14	0.16		0.22
	$\bar{s}_X$	0.04			0.05		0.04	0.04		0.06
	n	14			14		13	14		14

TABELLE 4

Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden
Personen nach intravenöser Verabreichung von 25mg Glibornurid

	Zeit	0'	2'	5'	10'	15'	20'	30'	45'	60'
Blutglucose (mg%)	$\bar{x}$	88	86	76	61	60	55	43	51	59
	s	5.4	3.2	3.7	4.6	10.7	11.2	9.3	8.6	5.8
	$\bar{s}$	2.2	1.3	1.5	1.9	4.4	4.6	3.8	3.5	2.3
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
IRI (μ E/ml)	$\bar{x}$	12	99	81	66	58	47	28	21	19
	s	5.6	71.1	41.8	32.4	29.8	13.2	15.5	15.4	16.0
	$\bar{s}$	2.1	26.8	15.8	12.3	11.3	11.2	5.0	5.8	6.5
	n	7	7	7	7	7	7	7	7	6
FFS (mval/l)	$\bar{x}$	0.75	0.11	0.98	0.87	0.64	0.46	0.34	0.70	0.96
	s	0.24	0.48	0.45	0.49	0.38	0.27	0.25	0.25	0.43
	$\bar{s}$	0.10	0.20	0.18	0.20	0.16	0.11	0.10	0.10	0.18
	n	6	6	6	6	6	6	6	6	6
Lactat (mg%)	$\bar{x}$	6.1			6.1		6.4	6.2	6.8	7.4
	s	2.1			1.8		1.9	2.1	2.0	3.4
	$\bar{s}$	0.8			0.7		0.8	0.8	0.8	1.4
	n	6			6		6	6	6	6
Pyruvat (mg%)	$\bar{x}$	0.6			0.63		0.71	0.64	0.58	0.54
	s	0.18			0.10		0.11	0.18	0.11	0.13
	$\bar{s}$	0.08			0.04		0.05	0.07	0.04	0.05
	n	6			6		6	6	6	6
Acetacetat (mg%)	$\bar{x}$	0.44			0.58		0.49	0.36	0.33	0.37
	s	0.16			0.28		0.35	0.33	0.24	0.23
	$\bar{s}$	0.07			0.11		0.14	0.13	0.10	0.09
	n	5			6		6	6	6	6
β -Hydroxy- butyrat (mg%)	$\bar{x}$	0.48			1.00		0.75	0.54	0.39	0.81
	s	0.41			0.58		0.57	0.45	0.20	0.70
	$\bar{s}$	0.17			0.23		0.23	0.20	0.08	0.28
	n	6			6		6	5	6	6

Besprechung der eigenen Ergebnisse

Untersuchungen zur basalen Lipolyse bei stoffwechselgesunden Personen nach Verabreichung verschiedener Sulfonylharnstoff-derivate

Nach rascher intravenöser Injektion der drei Sulfonylharnstoffe Tolbutamid, Glibenclamid und Glibornurid zeigt sich der bekannte rasche Abfall der Blutglucosekonzentration. Im Vergleich zu den jeweiligen durchschnittlichen Ausgangswerten erreicht die Blutglucosekonzentration 30 Minuten nach intravenöser Injektion aller drei Präparate den geringsten Wert (52 %, 54 % und 55 % der jeweiligen Ausgangswerte). 45 und 60 Minuten nach Verabreichung von Glibenclamid und Glibornurid steigt die Blutglucose geringfügig an (nach 45 Minuten 50.5 % bzw. 51 % des Ausgangswertes, nach 60 Minuten je 60 % des Ausgangswertes), während nach Tolbutamidgabe zu diesem Zeitpunkt bereits ein stärkerer Anstieg der Glucosekonzentration auffällt (64 % bzw. 72 % des Ausgangswertes).

Die Insulinsekretion zeigt zwei Minuten nach Injektion von Tolbutamid und Glibornurid einen maximalen Anstieg, während nach Verabreichung von Glibenclamid die Seruminsulinspiegel nur verzögert ansteigen und erst nach 20 Minuten ihr Maximum erreichen. Die zu verschiedenen Zeitpunkten maximalen Seruminsulinkonzentrationen unterscheiden sich untereinander

nicht signifikant. Beim Stoffwechselgesunden werden nach parenteraler Tolbutamidgabe bereits nach 30 Minuten, nach Verabreichung von Glibenclamid und Glibornurid nach 45 bzw. 60 Minuten die basalen Insulinspiegel erreicht (Abb. 1).

Analog zum Anstieg des Seruminsulins fallen die freien Fettsäuren in allen drei Untersuchungsreihen deutlich ab. Nach etwa 30 Minuten finden sich minimale Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren mit einem prozentualen Abfall von 45 - 55 % im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten. 60 Minuten nach Injektion werden bei allen drei Sulfonylharnstoffderivaten die Ausgangswerte nahezu erreicht.

Nach intravenöser Verabreichung aller drei Sulfonylharnstoffderivate ist ein leichter Anstieg des Blutlactat und des Blutpyruvat im Vergleich zu den jeweiligen Ausgangswerten insbesondere am Ende der Untersuchung zu beobachten. Während der Pyruvatgehalt im Blut nur relativ gering zunimmt (20 - 28 % des jeweiligen Ausgangswertes), steigt das Blutlactat nach Injektion von Tolbutamid um 30 %, nach Glibenclamidinjektion um 75 % und nach Glibornuridverabreichung um 111 % des jeweiligen Ausgangswertes an. Die Unterschiede sind jedoch nur bei den beiden letzten Sulfonylharnstoffen signifikant ($p < 0.05$). Die durchschnittlichen Lactat / Pyruvat - Quotienten zeigen ebenfalls Anstiege von 14.6 (nach Glibenclamid), über 15.8 (nach Glibornurid) bis zu 17.3 (nach Tolbutamid) .

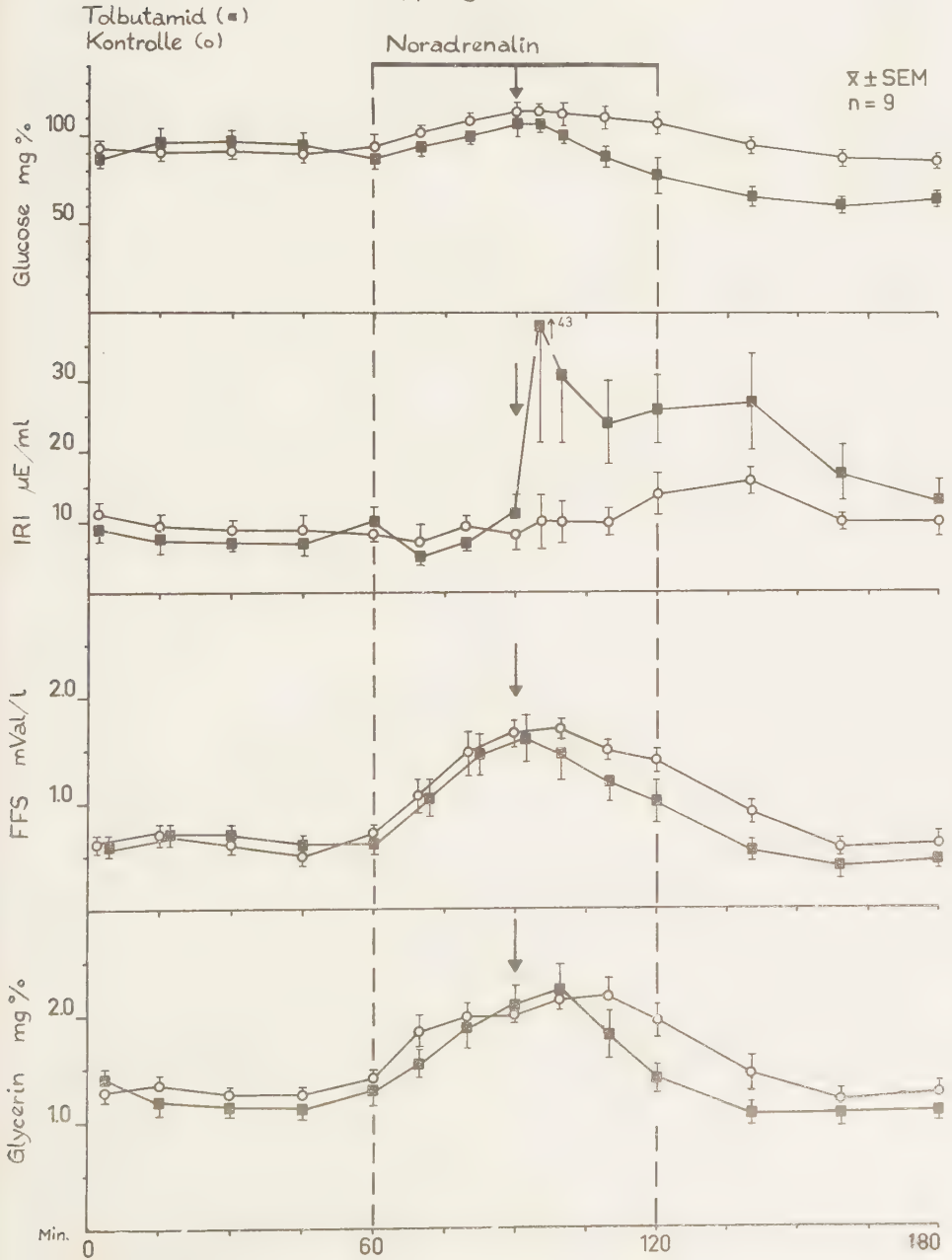
2. Untersuchungen nach Stimulation der Lipolyse
durch Katecholamine bei stoffwechselgesunden
Personen :

a. Verabreichung von Noradrenalin über 60 Minuten
und Injektion von 1g Tolbutamid , 50mg Glibornurid
und 2mg Glibenclamid 30 Minuten nach Beginn der
Stimulation der Lipolyse (n=9)

b. Verabreichung von Adrenalin über 90 Minuten
und Injektion von 1g Tolbutamid , 50mg Glibornurid
und 2mg Glibenclamid 30 Minuten nach Beginn der
Stimulation der Lipolyse (n=10)

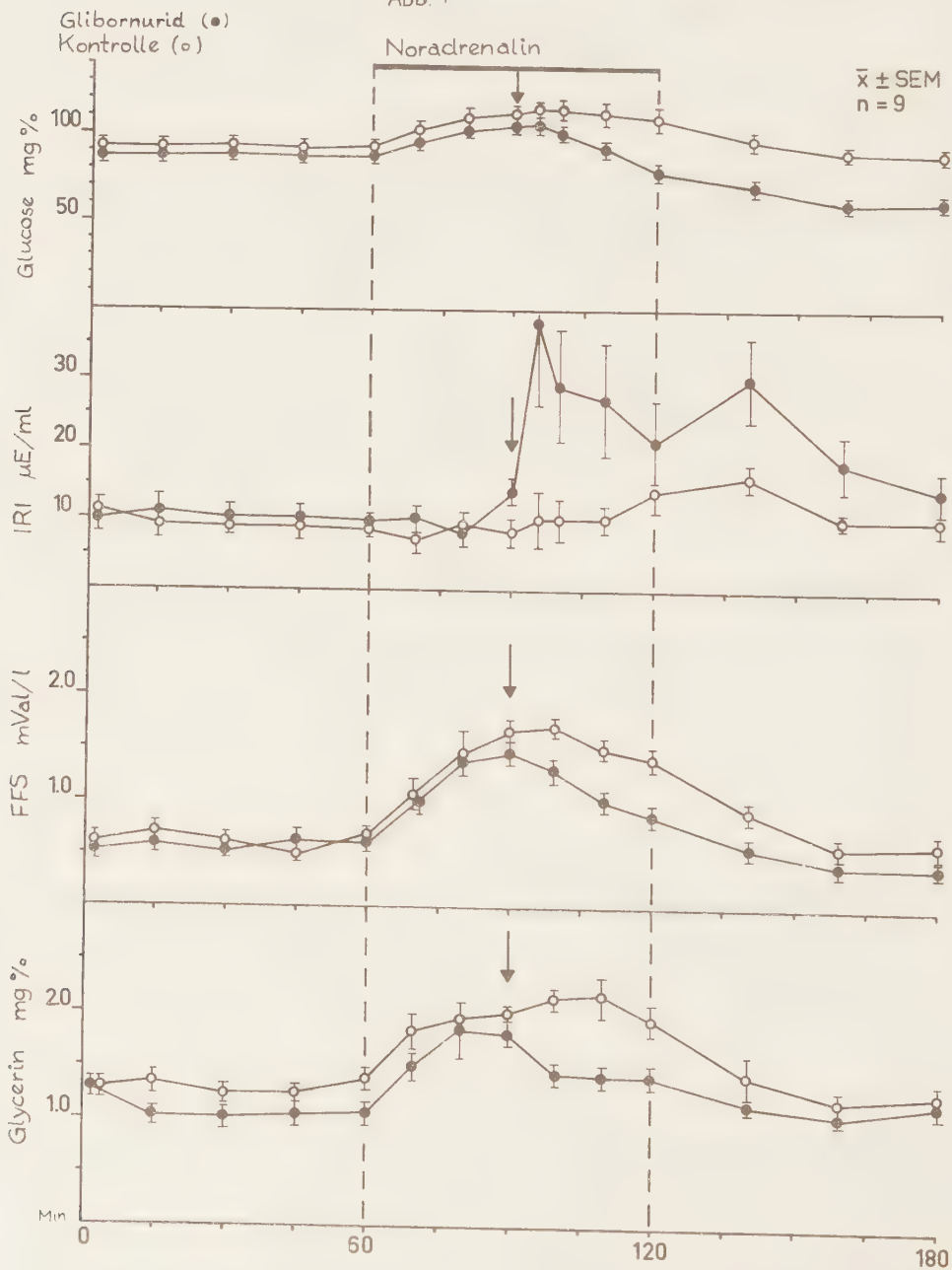
Verabreichung von Noradrenalin über 60 Minuten und Injektion von 1g Tolbutamid 30 Minuten nach Beginn der Stimulation der Lipolyse im Vergleich zur Kontrollreihe ohne Tolbutamid

Abb. 3



Verabreichung von Noradrenalin über 60 Minuten und Injektion von
50mg Glibornurid 30 Minuten nach Beginn der Stimulation der Lipolyse
im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibornurid

Abb. 4



Verabreichung von Noradrenalin über 60 Minuten und Injektion von
2mg Glibornurid 30 Minuten nach Beginn der Stimulation der Lipolyse
im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibenclamid

Abb.5

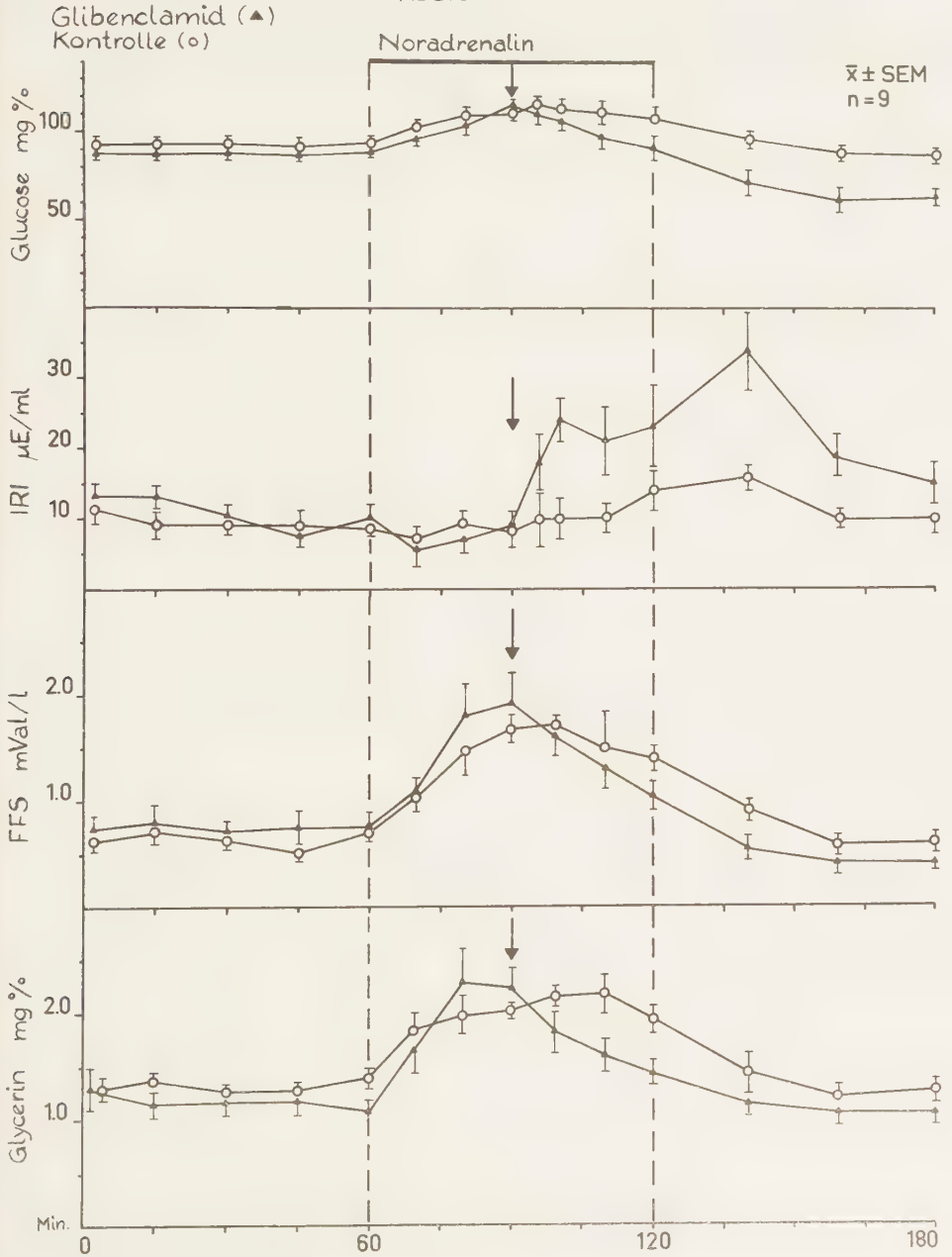


TABELLE 6

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.min) bei stoffwechselgesunden Personen (Kontrolle ohne Sulfonylharnstoffe)

t in Min.	0'	15'	30'	45'	60'	70'	80'	
Blutglucose (mg%)	$\bar{x}$	92	92	93	91	92	102	109
	s	10.5	12.2	8.1	10.9	9.3	14.3	17.0
	s_x	3.5	4.1	2.1	3.6	3.1	4.8	5.7
	n	9	9	9	9	9	9	9
IRI (μ E/ml)	$\bar{x}$	11	8	9	9	9	7	9
	s	66.1	5.9	2.6	5.5	4.0	5.1	5.2
	s_x	2.0	1.9	0.9	1.9	1.3	1.7	1.7
	n	9	9	9	9	9	9	9
FFS (mval/l)	$\bar{x}$	0.62	0.71	0.60	0.59	0.66	1.01	1.45
	s	0.28	0.20	0.14	0.13	0.19	0.46	0.62
	s_x	0.09	0.07	0.08	0.05	0.07	0.16	0.22
	n	8	8	8	8	8	8	8
freies Glycerin (mg%)	$\bar{x}$	1.51	1.34	1.23	1.23	1.38	1.84	1.95
	s	0.42	0.38	0.31	0.30	0.37	0.53	0.53
	s_x	0.14	0.13	0.10	0.11	0.12	0.18	0.18
	n	9	8	9	8	9	9	9

TABELLE 6

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen (Kontrolle ohne Sulfonylharnstoffe)

90'	95'	100'	110'	120'	140'	160'	180'	Zeit in Min.	
111	124	114	111	108	96	89	87	$\bar{x}$	Blutglucose (mg%)
10.3	19.4	25.0	22.0	14.3	14.2	8.6	9.8	s	
3.9	3.8	6.5	8.3	7.3	4.8	2.9	3.3	s _x	
9	7	9	9	9	9	9	9	n	
8	9	10	10	14	16	9	9	$\bar{x}$	IRI (μ E/ml)
6.1	5.9	2.6	5.2	9.4	6.4	3.1	6.1	s	
2.1	3.5	2.9	1.7	3.1	2.1	1.0	2.0	s _x	
9	7	9	9	9	9	9	9	n	
0.62	1.51	1.69	1.49	1.39	0.89	0.57	0.61	$\bar{x}$	FFS (mval/l)
0.31	0.26	0.21	0.27	0.37	0.37	0.31	0.38	s	
0.11	0.09	0.07	0.09	0.13	0.13	0.08	0.13	s _x	
8	7	8	8	8	8	8	8	n	
1.99	2.11	2.15	2.12	1.95	1.44	1.19	1.24	$\bar{x}$	freies Glycerin (mg%)
0.24	0.24	0.34	0.62	0.54	0.58	0.31	0.44	s	
0.08	0.09	0.11	0.21	0.18	0.19	0.11	0.15	s _x	
9	7	9	9	9	9	8	8	n	

TABELLE 7

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid (nach 90 Min.)

p im Vergleich zur Kontrolle ohne Tolbutamid

Zeit in Min.	0'	15'	30'	45'	60'	70'	80'	
Blutglucose (mg%)	p							
	$\bar{x}$	92	96	95	92	90	96	102
	s	8.3	15.7	14.2	13.5	13.6	13.4	12.4
	s_x	2.8	5.2	4.9	4.7	4.5	4.5	4.1
	n	9	9	9	9	9	9	9
IRI (μ E/ml)	p							
	$\bar{x}$	9	8	7	9	8	5	6
	s	6.5	5.2	3.8	6.7	6.7	2.1	2.7
	s_x	2.3	1.8	1.3	2.4	2.4	0.7	0.9
	n	8	8	8	8	8	8	8
FFS (mval/l)	p							
	$\bar{x}$	0.59	0.71	0.61	0.62	0.62	1.01	1.47
	s	0.13	0.22	0.17	0.16	0.21	0.44	0.57
	s_x	0.04	0.07	0.06	0.05	0.07	0.15	0.19
	n	9	9	8	9	9	9	9
freies Glycerin (mg%)	p							
	$\bar{x}$	1.41	1.22	1.17	1.13	1.31	1.51	1.81
	s	0.29	0.25	0.19	0.18	0.45	0.34	0.16
	s_x	0.09	0.09	0.06	0.06	0.15	0.11	0.48
	n	9	8	9	8	9	9	9

TABELLE 7

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60.-120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid (nach 90 Min.)
p im Vergleich zur Kontrolle ohne Tolbutamid

90'	95'	100'	110'	120'	140'	160'	180'	Zeit in Min.	
			0.025		0.001	0.001	0.001	p	Blutglucose (mg%)
114	102	108	88	85	66	61	65	$\bar{x}$	
20.6	10.7	11.5	15.3	19.9	13.2	8.7	6,5	s	
6.9	4.4	3.8	5.1	6.6	4.4	2.9	2.2	s_x	
9	6	9	9	9	9	9	9	n	
0.025	0.02				0.05	0.05		p	IRI (μ E/ml)
11	43	31	24	26	27	17	13	$\bar{x}$	
6.9	39.0	28.0	15.8	26.7	17.5	11.8	7.3	s	
2.5	17.5	9.9	5.9	10.1	6.6	4.2	2.6	s_x	
8	8	8	8	8	8	8	8	n	
				0.01	0.02	0.03		p	FFS (mval/l)
1.65	1.60	1.49	1.22	1.01	0.54	0.40	0.48	$\bar{x}$	
0.63	0.53	0.67	0.59	0.56	0.32	0.23	0.13	s	
0.21	0.22	0.22	0.19	0.19	0.11	0.08	0.04	s_x	
9	6	9	9	9	9	9	9	n	
			0.005	0.001	0.02			p	freies Glycerin (mg%)
2.09	2.17	1.99	1.79	1.40	1.05	1.02	1.09	$\bar{x}$	
0.59	0.85	0.75	0.73	0.48	0.23	0.25	0.19	s	
0.19	0.35	0.25	0.26	0.16	0.08	0.08	0.07	s_x	
9	6	9	8	9	9	9	9	n	

TABELLE 8

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 50 mg Glibornurid (nach 90 Min.)

Signifikante p-Werte (<0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibornurid

Zeit in Min.	0'	15'	30'	45'	60'	70'	89'	
Blutglucose (mg%)	p							
	$\bar{x}$	88	91	89	91	88	95	102
	s	4.2	5.7	5.6	7.5	8.1	9.9	8.3
	s_x	1.4	1.9	1.9	2.5	2.7	3.3	2.8
	n	9	9	9	9	9	9	9
IRI (μ B/ml)	p							
	$\bar{x}$	9	11	9	10	9	10	8
	s	7.4	7.7	5.9	2.9	5.8	5.7	4.7
	s_x	2.5	2.6	2.1	1.9	0.9	1.9	1.6
	n	9	9	8	9	9	9	9
FBS (mval/l)	p							
	$\bar{x}$	0.55	0.61	0.55	0.63	0.65	1.02	1.38
	s	0.34	0.38	0.32	0.32	0.38	0.45	0.46
	s_x	0.11	0.13	0.11	0.11	0.13	0.15	0.15
	n							
freies Glycerin (mg%)	p							
	$\bar{x}$	1.35	1.04	1.02	1.04	1.09	1.51	1.92
	s	0.36	0.21	0.19	0.18	0.24	0.44	0.82
	s_x	0.13	0.08	0.07	0.07	0.09	0.16	0.29
	n	8	7	7	7	8	8	8

TABELLE 8

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. -120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravehüser Verabreichung von 50 mg Glibornurid (nach 90 Min.)
Signifikante p-Werte (< 0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibornurid

90'	95'	100'	110'	120'	140'	160'	180'	Zeit in Min.	
		0.02	0.01		0.001	0.001	0.001	p	Blutglucose (mg%)
105	105	100	91	86	69	61	62	$\bar{x}$	
11.9	13.8	13.1	17.7	26.6	16.6	11.7	6.9	s	
3.9	4.9	4.4	5.9	9.5	5.5	3.9	2.3	s_x	
9	8	9	9	9	9	9	9	n	
0.01		0.02	0.05	0.05	0.02	0.05		p	IRI (μ E./ml)
14	39	29	27	22	30	18	14	$\bar{x}$	
5.3	34.5	24.5	23.5	15.9	18.1	10.7	9.7	s	
1.8	12.2	8.2	7.8	5.6	6.1	3.6	3.2	s_x	
9	8	9	9	9	9	9	9	n	
			0.01	0.05	0.03			p	FFS (mval/l)
1.45	1.46	1.31	1.00	0.87	0.55	0.44	0.43	$\bar{x}$	
0.44	0.48	0.49	0.28	0.35	0.22	0.29	0.19	s	
0.15	0.16	0.16	0.09	0.12	0.07	0.09	0.07	s_x	
9	9	9	9	8	9	9	9	n	
		0.01	0.01	0.02				p	freies Glycerin (mg%)
1.74	1.81	1.54	1.43	1.42	1.16	1.08	1.23	$\bar{x}$	
0.35	0.27	0.29	0.25	0.23	0.14	0.12	0.34	s	
0.12	0.10	0.10	0.09	0.09	0.05	0.04	0.13	s_x	
8	7	8	8	7	8	8	8	n	

TABELLE 9

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 2 mg Glibenclamid (nach 90 Min.)

Signifikante p-Werte (< 0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibenclamid

Zeit in Min.		0'	15'	30'	45'	60'	70'	80'
Blutglucose (mg%)	p							
	$\bar{x}$	88	89	88	89	90	96	107
	s	6.9	6.5	6.8	7.3	7.3	8.2	13.9
	s_x	2.3	2.2	2.3	2.4	2.4	2.7	4.3
	n	9	9	9	9	9	9	9
IRI (μ E/ml)	p							
	$\bar{x}$	13	13	9	8	10	6	8
	s	5.9	5.3	5.1	3.7	4.6	4.5	4.6
	s_x	1.9	1.8	1.7	1.3	1.5	1.5	1.5
	n	9	9	9	9	9	9	9
FFS (mval/l)	p							
	$\bar{x}$	0.73	0.75	0.67	0.75	0.71	1.08	1.83
	s	0.47	0.45	0.31	0.56	0.44	0.59	0.85
	s_x	0.16	0.15	0.10	0.19	0.15	0.19	0.28
	n	9	9	9	9	9	9	9
freies Glycerin (mg%)	p							
	$\bar{x}$	1.43	1.16	1.21	1.19	1.09	1.65	2.30
	s	0.59	0.39	0.29	0.33	0.35	0.60	0.91
	s_x	0.19	0.14	0.10	0.12	0.12	0.21	0.30
	n	9	8	8	8	9	9	9

TABELLE 9

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60. - 120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 2 mg Glibenclmid (nach 90 Min.)
Signifikante p-Werte (< 0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibenclamid

90'	95'	100'	110'	120'	140'	160'	180'	Zeit in Min.		
				0.05	0.02	0.005	0.005		p	Blutglucose (mg%)
114	114	108	99	91	72	63	64		$\bar{x}$	
14.4	13.3	15.4	17.1	18.2	26.5	18.3	10.5		s	
4.7	4.7	5.1	5.7	6.1	8.8	6.1	3.5		s_x	
9	8	9	9	9	9	9	9		n	
		0.005	0.02	0.05	0.01	0.005			p	IRI (μ E/ml)
9	18	24	21	24	34	19	15		$\bar{x}$	
4.1	10.4	9.71	13.7	17.5	17.2	8.6	8.2		s	
1.4	3.7	3.2	4.6	5.8	5.7	3.0	2.9		s_x	
9	8	9	9	9	9	9	8		n	
			0.001	0.001	0.001	0.001	0.001		p	FFS (mval/l)
1.93	2.01	1.66	1.05	1.04	0.56	0.41	0.41		$\bar{x}$	
0.95	0.88	0.68	0.57	0.47	0.30	0.28	0.18		s	
0.32	0.31	0.23	0.19	0.16	0.10	0.09	0.06		s_x	
9	9	8	9	9	9	8	9		n	
		0.01	0.01	0.02					p	freies Glycerin (mg%)
2.19	2.23	1.86	1.60	1.43	1.14	1.11	1.10		$\bar{x}$	
0.62	0.86	0.52	0.47	0.33	0.23	0.29	0.29		s	
0.21	0.31	0.17	0.16	0.11	0.08	0.10	0.09		s_x	
9	8	9	9	9	9	8	9		n	

TABELLE 5

Verhalten von gesamtem Glycerin , Lactat und Pyruvat im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin (60.-120.Min.) bei stoffwechselgesunden Personen (n = 9) ohne Sulfonyl - harnstoff (I) und nach intravenöser Verabreichung (nach 90 Min.) von 1g Tolbutamid (II) , 2mg Glibenclamid (III) und 50mg Glibornurid (IV)

Zeit in Min.		0'	60'	70'	90'	100'	120'	140'	180'	
Gesamt-Glycerin (mg%)	I	$\bar{x}$	18	16	17	16	16	15	14	14
		s_x	2.8	2.4	2.1	2.0	1.9	1.7	1.8	3.0
	II	$\bar{x}$	14	13	13	13	13	13	12	11
		s_x	1.2	1.2	1.2	0.9	0.8	0.9	1.2	0.9
	III	$\bar{x}$	13	12	12	13	12	11	10	10
		s_x	2.6	2.1	2.1	2.5	1.8	1.7	1.6	1.7
	IV	$\bar{x}$	14	13	12	12	12	13	11	10
		s_x	1.5	1.4	1.3	1.4	1.5	1.6	1.3	1.1
Lactat (mg%)	I	$\bar{x}$	8.6	8.5	8.2	9.7	8.9	8.5	9.0	8.9
		s_x	1.2	0.9	1.0	1.4	0.8	0.9	1.0	1.1
	II	$\bar{x}$	12	8.6	9.6	10.8	11.2	10.7	10.0	11.5
		s_x	2.0	1.2	1.4	1.2	1.3	1.2	1.3	1.8
	III	$\bar{x}$	8.3	7.1	7.9	7.9	8.4	9.5	9.2	9.4
		s_x	0.6	0.5	0.7	0.4	0.4	0.7	0.9	0.6
	IV	$\bar{x}$	9.1	8.2	8.9	9.1	8.5	10.2	9.4	9.8
		s_x	1.6	0.9	1.2	1.2	1.0	1.0	0.9	1.2
Pyruvat (mg%)	I	$\bar{x}$	0.74	0.68	0.64	0.69	0.74	0.65	0.85	0.81
		s_x	0.11	0.09	0.12	0.08	0.08	0.07	0.11	0.10
	II	$\bar{x}$	1.12	0.78	0.75	0.78	0.81	0.89	0.83	0.97
		s_x	0.21	0.14	0.12	0.17	0.08	0.13	0.10	0.13
	III	$\bar{x}$	0.88	0.71	0.61	0.71	0.76	0.66	0.83	0.82
		s_x	0.10	0.08	0.08	0.09	0.09	0.08	0.13	0.15
	IV	$\bar{x}$	0.85	0.74	0.84	0.71	0.80	0.77	0.74	0.76
		s_x	0.07	0.06	0.09	0.05	0.11	0.05	0.05	0.05

Besprechung der eigenen Ergebnisse

Untersuchungen nach Stimulation der Lipolyse durch Katecholamine bei stoffwechselgesunden Personen:

Verabreichung von Noradrenalin über 1 Stunde und Injektion verschiedener Sulfonylharnstoffe 30 Minuten nach Beginn der Stimulation der Lipolyse.

Bei allen Untersuchungen erfolgte zunächst vor der Noradrenalingabe eine Vorperiode von 60 Minuten; während dieses Zeitraums sind die Konzentrationen der Blutglucose, des Insulins, der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum sowohl in der Kontrollgruppe wie auch in den Untersuchungsgruppen nach intravenöser Injektion von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid konstant (s. Abb. 3, 4, 5). Wie aus den Abbildungen und Tabellen zu ersehen ist, zeigen in diesen Zeiträumen die entsprechenden Untersuchungsreihen mit Sulfonylharnstoffinjektion keine signifikanten Unterschiede gegenüber der Kontrollgruppe. Nach Beginn einer konstanten Dauerinfusion mit $6 \mu/\text{min}$ Noradrenalin nach einer Stunde kommt es in der Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffinjektion zu einem raschen Anstieg der Blutglucosekonzentration mit einem Maximum 35 Minuten nach Infusionsbeginn, wobei die jeweiligen Blutglucosekonzentrationen gegenüber dem Ausgangswert um etwa 30 mg% anstiegen. Nach Ende der Noradrena-

lininfusion 120 Minuten nach Untersuchungsbeginn fallen die Blutglucosewerte rasch ab, dabei sind bereits zehn Minuten nach Infusionsende die Ausgangswerte wieder erreicht.

(s. Abb. 3, 4, 5)

Die Seruminsulinwerte bleiben auch während der Noradrenalininfusion trotz der erhöhten Blutglucosekonzentration gegenüber der Vorperiode unverändert. Im Gegensatz dazu kommt es nach Katecholaminstimulation zu einem deutlichen Anstieg der freien Fettsäuren auf das 2 - 3 fache der Ausgangswerte der Vorperiode, während der Anstieg des freien Glycerin im Vergleich zur Vorperiode etwas weniger deutlich ausgeprägt ist.

Wird nun Tolbutamid, Glibornurid oder Glibenclamid 30 Minuten nach Beginn der Katecholamininfusion rasch intravenös injiziert, so treten von diesem Zeitpunkt an deutliche Unterschiede im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffinjektion auf. Bei allen Untersuchungsgruppen zeigen die von uns bestimmten Parameter (Blutglucose, Seruminsulin, freie Fettsäuren und freies Glycerin) keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe. (Abb. 3, 4, 5)

Nach Tolbutamidinjektion sinkt der Blutglucosespiegel trotz der noch 30 Minuten weiterlaufenden Katecholamidinfusion rasch ab. In der Untersuchungsgruppe nach Tolbutamidinjektion zeigen sich jedoch die deutlichsten Unterschiede der

Blutglucose im Vergleich zur Kontrollgruppe erst nach Absetzen der Noradrenalininfusion.

Die in der Kontrollgruppe trotz erhöhter Blutglucosespiegel weiterhin basale Insulinsekretion unter Katecholamininfusion wird nach Tolbutamidinjektion prompt durchbrochen. Bereits nach fünf Minuten steigen die Seruminsulinwerte etwa um das Fünffache im Vergleich zur Kontrollgruppe an, und sind am Ende der Katecholamininfusion immer noch etwa doppelt so hoch (s. Abb. Nr. 3, 4, 5). Jedoch nur fünf Minuten nach Tolbutamidinjektion lassen sich die Insulinwerte gegenüber den entsprechenden Kontrollwerten ohne Sulfonylharnstoffe signifikant absichern ($p < 0.02$). Die unter Katecholamininfusion deutlich erhöhte Konzentration der freien Fettsäuren zeigt nach Tolbutamidinjektion einen raschen Abfall, der jedoch nur nach 30 Minuten eine Signifikanz gegenüber der Kontrollgruppe ($p < 0.01$) aufweist (Abb. 3). Etwas verzögert setzt der Abfall des freien Glycerin im Serum ein, der 20 - 30 Minuten nach Injektion des Sulfonylharnstoffs signifikant niedrige Werte im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.005$ bzw. $p < 0.01$) erreicht (Abb. 3). Im Vergleich zur Kontrollgruppe beträgt der Abfall der Konzentration der freien Fettsäuren und des freien Glycerin am Ende der Noradrenalininfusion 27 % bzw. 28 % im Vergleich zu den analogen Werten der Kontrollgruppe.

Nach Injektion des stärker β -zytotrop wirksamen Glibornurid fällt der Blutglucosespiegel im Vergleich zu Tolbutamid nicht wesentlich schneller ab. 10 und 20 Minuten nach Injektion sind die Blutglucosewerte im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant niedriger ($p < 0.01$ bzw. 0.02). Ebenso rasch wie bei Tolbutamid wird die durch Noradrenalin gehemmte Insulinsekretion durchbrochen und erreicht fünf Minuten nach Glibornuridinjektion etwa den vierfachen Wert im Vergleich zur Kontrollgruppe. Statistisch signifikant erhöhte Insulinspiegel gegenüber den jeweiligen Werten der Kontrollgruppe werden jedoch erst 10, 20 und 30 Minuten nach Glibornuridinjektion erreicht ($p < 0.02 - 0.05$). Die Spiegel der freien Fettsäuren und des freien Glycerin fallen besonders 20 und 30 Minuten nach Glibornuridinjektion, trotz der weiteren Stimulation der Lipolyse durch Noradrenalin, signifikant ab ($p < 0.01$ bzw. 0.05). Der maximale Abfall gegenüber der Kontrollgruppe beträgt 20 Minuten nach Injektion des Sulfonylharnstoffs bei den freien Fettsäuren 33 % und bei dem freien Glycerin 37 % des jeweiligen Kontrollwertes. (Abb. 4)

Analog zum erst später einsetzenden Maximum der Insulinsekretion nach Glibenclamidinjektion sinkt die Blutglucosekonzentration erst nach 30 Minuten signifikant gegenüber dem entsprechenden Wert der Kontrollreihe ab ($p < 0.05$). Die Seruminsulinkonzentration ist ab der zehnten Minute nach

Glibenclamidinjektion signifikant ($P < 0.05$) gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die Konzentration der freien Fettsäuren zeigt 20 Minuten nach Glibenclamidinjektion den stärksten Abfall (30 %, $p < 0.001$) gegenüber der Kontrollreihe. Etwas weniger deutlich sinkt die Konzentration des freien Glycerin im Serum mit einem Maximum 20 Minuten nach Injektion von Glibenclamid im Vergleich zur Kontrollgruppe ab (20 %, $p < 0.01$, Abb. 5).

Am Ende der Noradrenalininfusion nach einer Stunde fallen die Blutglucosewerte in der Kontrollgruppe kontinuierlich ab und erreichen 20 Minuten nach Infusionsende die Ausgangswerte vor Infusionsbeginn (Abb. 3, 4, 5). Die durchschnittliche Seruminsulinkonzentration steigt ganz geringfügig an, die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin fallen nach Wegfall der Katecholaminstimulation kontinuierlich ab und erreichen die jeweiligen Ausgangswerte 20 - 40 Minuten nach Ende der Noradrenalininfusion.

Mit Wegfall der Hemmung der Insulinsekretion durch Noradrenalin kommt es nach Tolbutamid- und Glibornuridinjektion zu einem nochmaligen leichten Anstieg der Seruminsulinkonzentration und später zu einem Abfall. Nach 180 Minuten werden die in der Vorperiode gemessenen Insulinkonzentrationen erreicht.

Nach Glibenclamidinjektion wird die maximale Insulinkonzentration im Gegensatz zu den beiden anderen Sulfonylharnstoffen erst 20 Minuten nach Ende der Katecholamininfusion erreicht. Zu diesem Zeitpunkt erreichen bzw. unterschreiten die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerins die Werte der Vorperiode (Abb. 5).

Während des gesamten Untersuchungszeitraums über drei Stunden wurden außerdem Lactat und Pyruvat im Blut sowie das Gesamtglycerin bestimmt. Hier zeigte sich sowohl in der Kontrollgruppe als auch in den drei Untersuchungsgruppen nach Sulfonylharnstoffinjektion keine wesentliche Änderung. (Tab. 5).

Abb. 6

Wirkung von 1g Tolbutamid i.v. auf Blutglucose sowie Insulin, freie Fettsäuren und Glycerin im Serum bei jungen, gesunden Versuchspersonen während einer Adrenalininfusion

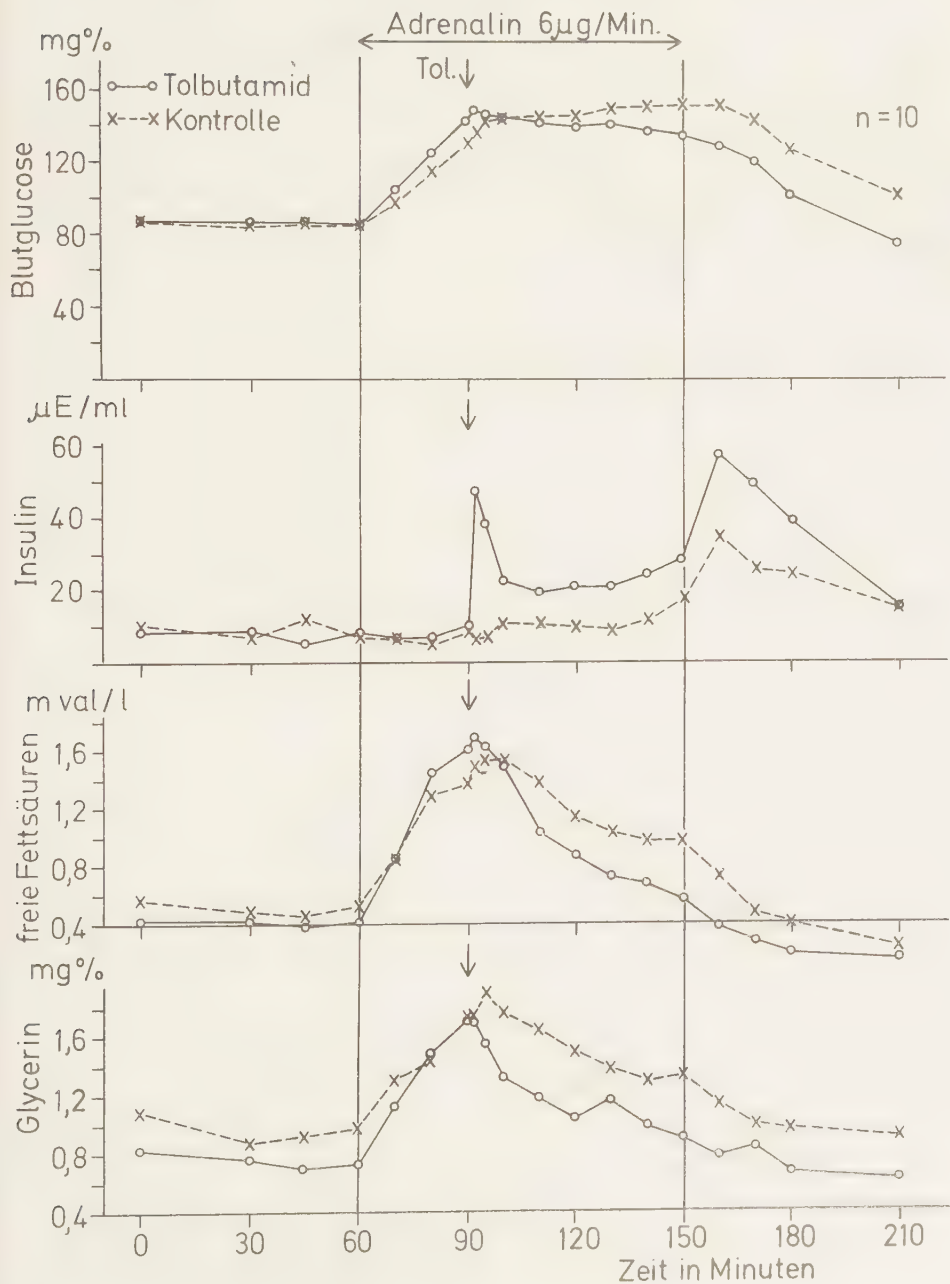


Abb. 7

Wirkung von 50 mg Ro6-4563 i.v. auf Blutglucose sowie Insulin, freie Fettsäuren und Glycerin im Serum bei jungen, gesunden Versuchspersonen während einer Adrenalininfusion

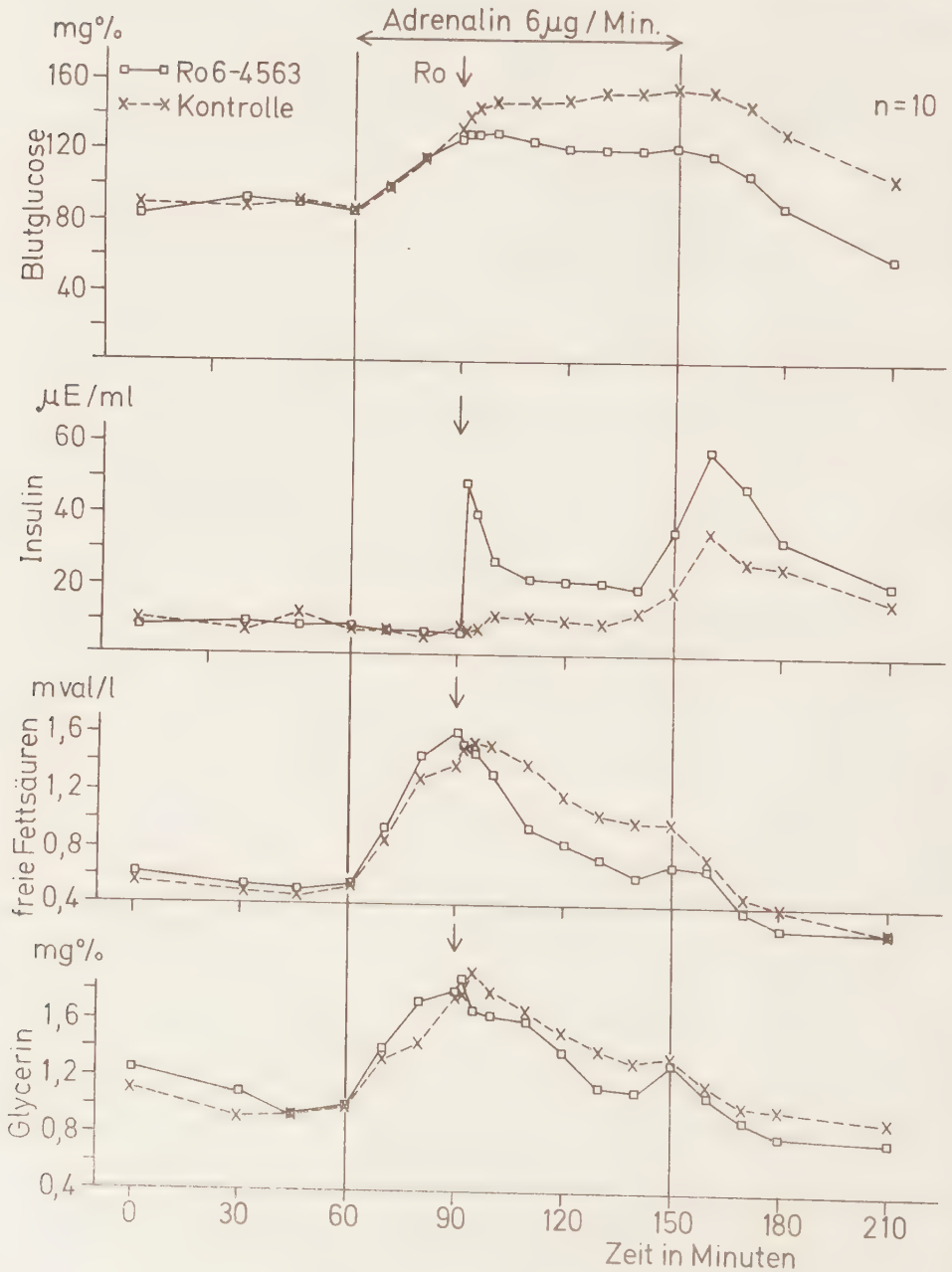
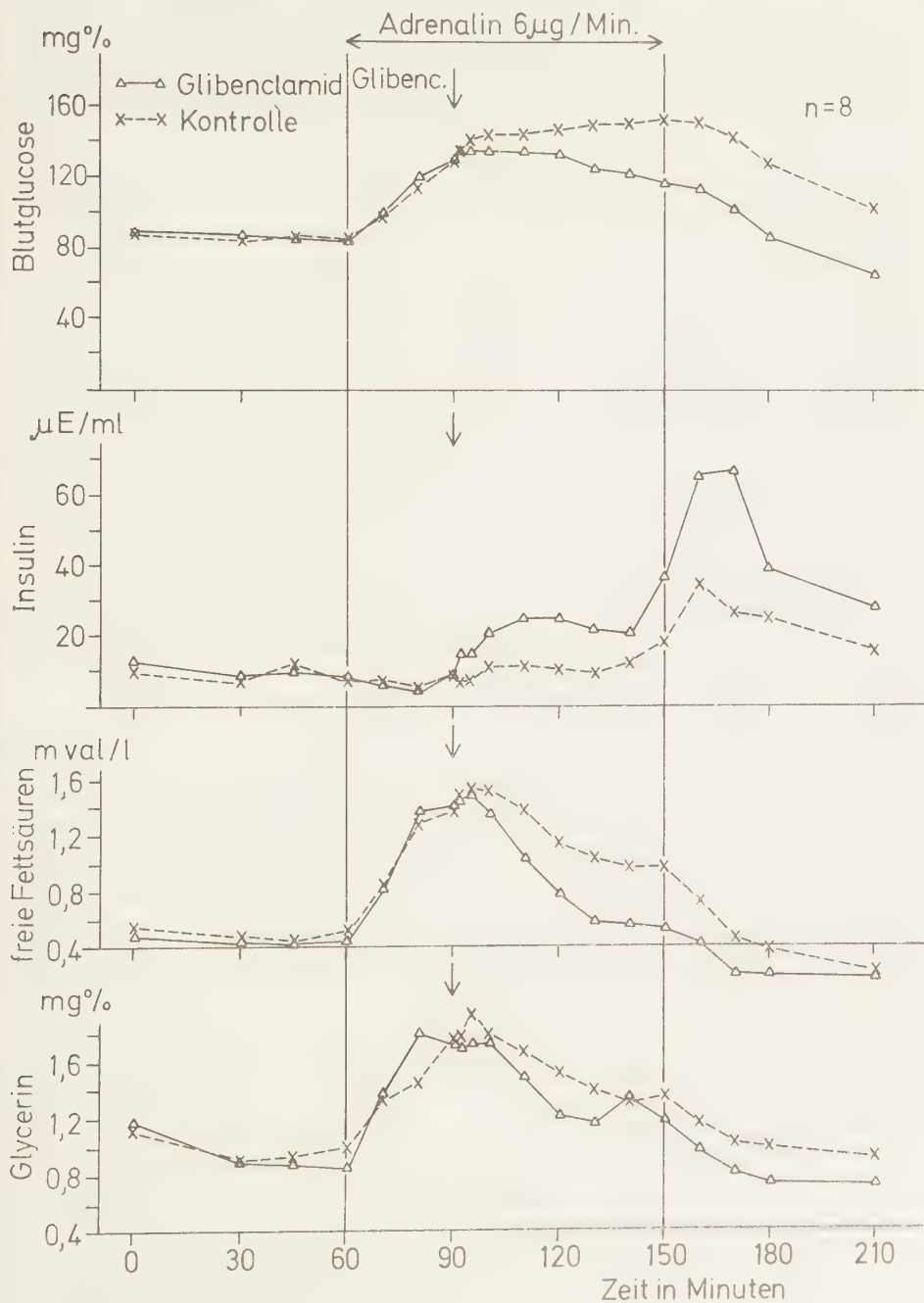


Abb. 8

Wirkung von 2 mg Glibenclamid i.v. auf Blutglucose sowie Insulin, freie Fettsäuren und Glycerin im Serum bei jungen, gesunden Versuchspersonen während einer Adrenalininfusion



Zeit in Min.	0'	30'	45'	60'	70'	80'	90'	92'	95'
-----------------	----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----

	Blutglucose (mg%)	IRI ($\mu E/ml$)	FFS (mval/l)	freies Glycerin (mg%)
$\bar{x}$	98	10	0.56	1.11
s	7.7	4.9	0.31	0.24
s_x	2.5	1.5	0.09	0.08
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	86	10	0.49	0.91
s	6.4	7.1	0.23	0.38
s_x	2.0	2.2	0.07	0.09
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	88	12	0.46	0.93
s	7.7	8.1	0.24	0.31
s_x	2.4	2.6	0.08	0.09
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	87	7	0.52	0.99
s	5.8	3.1	0.30	0.36
s_x	1.8	1.0	0.09	0.11
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	99	7	0.85	1.33
s	13.8	3.9	0.54	0.48
s_x	4.3	1.2	0.17	0.15
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	115	5	1.27	1.44
s	10.7	4.1	0.60	0.47
s_x	3.4	1.3	0.21	0.15
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	131	8	1.36	1.77
s	16.9	6.4	0.63	0.54
s_x	5.7	2.0	0.20	0.17
n	10	10	10	10
$\bar{x}$	137	6	1.49	1.77
s	17.1	4.9	0.75	0.42
s_x	5.7	1.7	0.25	0.17
n	9	9	9	9
$\bar{x}$	143	7	1.53	1.92
s	23.2	4.7	0.77	0.42
s_x	7.7	1.6	0.26	0.14
n	9	9	9	9

TABELLE 10

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien
Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation
der Lipolyse durch Adrenalin (60. - 150. Minute) bei
stoffwechselgesunden Personen (Kontrolle ohne Sulfonylharnstoffe)

100'	110'	120'	130'	140'	150'	160'	170'	180'	210'	Zeit in Min.	
146	146	148	151	152	154	152	144	129	103		Blutglucose (mg%)
20.61	19.2	25.8	27.0	28.8	29.7	28.2	28.5	27.6	22.6	s	
6.52	6.1	8.2	8.6	9.1	9.4	9.0	9.0	8.7	7.2	s _x	
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	n	
10.9	10	9	9	12	18	35	26	25	15		IRI (μE/ml)
5.3	6.3	8.4	5.1	5.6	17.3	39.6	19.4	19.2	10.6	s	
1.7	1.9	2.7	1.6	1.9	5.5	13.2	6.1	6.1	3.4	s _x	
10	10	10	10	9	10	9	10	10	10	n	
1.52	1.38	1.14	1.03	0.97	0.97	0.73	0.46	0.39	0.24		FPS (mval/l)
0.71	0.61	0.48	0.45	0.35	0.46	0.46	0.25	0.22	0.10	s	
0.22	0.19	0.15	0.14	0.11	0.15	0.14	0.08	0.07	0.03	s _x	
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	n	
1.79	1.66	1.51	1.39	1.31	1.35	1.15	1.01	0.98	0.91		freies Glycerin (mg%)
0.52	0.36	0.54	0.28	0.24	0.29	0.33	0.18	0.32	0.38	s	
0.17	0.11	0.18	0.08	0.08	0.09	0.11	0.11	0.06	0.13	s _x	
10	10	9	10	10	9	10	10	10	9	n	

TABELLE 11

Verhalten der Blutglucose , des Seraminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Adrenalin (60. - 150.Minute) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 1 g Tolbutamid (nach 90 Minuten)

Signifikante p-Werte (<0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Tolbutamid

Zeit in Minuten	0'	30'	45'	60'	70'	80'	90'	92'	95'
Blutglucose (mg%)	p						0.03	0.03	
	$\bar{x}$	89	88	88	86	105	125	143	149
	s	9.9	5.8	6.9	6.3	15.9	14.1	15.5	13.8
	s_x	3.2	1.9	2.2	1.9	5.0	4.5	4.9	4.6
	n	10	10	10	10	10	10	9	10
IRI (μ E/ml)	p						0.05	0.001	0.001
	$\bar{x}$	9	9	6	8	7	7	19	48
	s	7.0	5.5	3.0	4.4	3.4	3.7	14.7	24.4
	s_x	2.2	1.7	0.9	1.4	1.1	1.2	4.6	8.1
	n	10	10	10	10	10	10	9	9
FFS (mval/l)	p								
	$\bar{x}$	0.42	0.42	0.39	0.41	0.85	1.40	1.76	1.88
	s	0.23	0.17	0.17	0.19	0.43	0.64	0.71	0.66
	s_x	0.07	0.05	0.05	0.06	0.14	0.21	0.22	0.22
	n	10	10	10	10	10	10	9	9
freies Glycerin (mg%)	p								
	$\bar{x}$	0.84	0.76	0.71	0.72	1.12	1.50	1.73	1.72
	s	0.39	0.24	0.30	0.27	0.39	0.45	0.93	0.57
	s_x	0.13	0.07	0.09	0.09	0.12	0.15	0.29	0.19
	n	10	10	10	10	10	9	10	9

TABELLE 11

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Adrenalin (60. - 150.Minute) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 1g Tolbutamid (nach 90 Minuten)
Signifikante p-Werte (<0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Tolbutamid

100'	110'	120'	130'	140'	150'	160'	170'	180'	210'	Zeit in Minuten	
					0.005	0.001	0.025	0.005	0.001	p	Blutglucose (mg%)
145	142	139	142	138	137	129	121	103	75	$\bar{x}$	
16.8	15.7	17.1	19.9	20.4	24.0	20.6	20.3	17.9	17.3	s	
5.3	4.9	5.4	6.3	6.5	7.6	6.5	6.4	5.7	5.5	s_x	
10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	n	
0.02	0.02	0.05	0.03				0.02	0.05		p	IRI ($\mu E/ml$)
23	19	21	21	25	29	58	50	39	15	$\bar{x}$	
12.6	10.6	13.3	14.9	20.1	17.7	24.9	33.4	17.8	11.9	s	
4.2	3.4	4.2	4.7	6.6	5.6	7.9	11.1	5.6	3.8	s_x	
9	10	10	10	10	10	10	9	10	10	n	
			0.005	0.03	0.02	0.005	0.02	0.004	0.01	p	FFS (mval/l)
1.47	1.02	0.83	0.72	0.67	0.56	0.38	0.27	0.19	0.16	$\bar{x}$	
0.72	0.51	0.38	0.36	0.33	0.23	0.25	0.14	0.09	0.06	s	
0.23	0.16	0.12	0.11	0.10	0.07	0.08	0.05	0.03	0.02	s_x	
10	10	10	10	10	10	10	9	9	10	n	
0.03	0.01	0.05		0.01	0.01	0.05		0.025		p	freies Glycerin (mg%)
1.33	1.20	1.05	1.18	1.00	0.92	0.80	0.85	0.68	0.61	$\bar{x}$	
0.43	0.35	0.32	0.53	0.32	0.30	0.25	0.25	0.20	0.22	s	
0.14	0.11	0.10	0.17	0.10	0.09	0.08	0.09	0.06	0.07	s_x	
10	10	10	10	10	10	10	9	10	10	n	

TABELLE 12

Verhalten der Blutglucose , des Seruminsulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Adrenalin (60. - 150.Minute) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 50 mg Glibornurid (nach 90 Minuten)

Signifikante p-Werte (< 0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibornurid

Zeit in Minuten	0'	30'	45'	60'	70'	80'	90'	92'	95'
Blutglucose (mg%)	P								
	$\bar{x}$	84	93	91	86	99	116	123	130
	s	12.8	16.4	13.0	12.0	14.1	14.8	14.7	17.1
	s_x	4.3	5.2	4.1	3.8	4.5	4.7	4.9	5.7
	n	9	10	10	10	10	10	9	9
IRI ($\mu E/ml$)	P							0.03	0.01
	$\bar{x}$	9	10	9	9	7	7	7	49
	s	8.2	7.9	6.8	7.3	6.0	4.8	6.8	42.6
	s_x	2.6	2.6	2.1	2.3	2.0	1.5	2.3	14.2
	n	10	9	10	10	9	10	9	9
FFS (mval/l)	P								
	$\bar{x}$	0.63	0.53	0.52	0.55	0.95	1.45	1.63	1.50
	s	0.31	0.21	0.20	0.27	0.50	0.79	0.65	0.79
	s_x	0.10	0.07	0.06	0.09	0.16	0.25	0.22	0.26
	n	10	10	10	10	10	10	9	9
freies Glycerin (mg%)	P								
	$\bar{x}$	1.24	1.08	0.94	0.99	1.39	1.71	1.79	1.88
	s	0.35	0.46	0.32	0.41	0.34	0.36	0.38	0.39
	s_x	0.11	0.15	0.10	0.14	0.11	0.11	0.14	0.14
	n	10	10	10	9	10	10	8	8

TABELLE 13

Verhalten der Blutglucose , des Seruminulin , der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum nach Stimulation der Lipolyse durch Adrenalin (60. - 150. Minute) bei stoffwechselgesunden Personen nach intravenöser Verabreichung von 2 mg Glibenclamid (nach 90 Minuten)

Signifikante p-Werte (< 0.05) im Vergleich zur Kontrolle ohne Glibenclamid

Zeit in Minuten	0'	30'	45'	60'	70'	80'	90'	92'	95'
Blutglucose (mg%)	P								
	$\bar{x}$	89	88	86	85	102	122	132	137
	s	6.2	7.7	6.9	5.9	7.3	10.5	16.3	18.7
	s_x	2.2	2.7	2.4	2.1	2.6	3.7	5.8	6.6
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
IRI (μ E/ml)	P							0.03	0.03
	$\bar{x}$	13	9	10	8	6	8	9	16
	s	6.1	8.1	8.4	5.1	2.7	4.8	6.1	6.9
	s_x	2.1	2.9	2.9	1.8	0.9	1.7	2.2	2.3
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
FFS (mval/l)	P								
	$\bar{x}$	0.49	0.44	0.45	0.45	0.82	1.36	1.39	1.43
	s	0.03	0.19	0.25	0.26	0.38	0.35	0.39	0.44
	s_x	0.08	0.07	0.09	0.09	0.13	0.12	0.14	0.16
	n	8	8	8	8	8	8	8	8
freies Glycerin (mg%)	P								
	$\bar{x}$	1.17	0.89	0.89	0.86	1.34	1.80	1.71	1.72
	s	0.42	0.23	0.31	0.25	0.68	0.76	0.64	0.49
	s_x	0.15	0.08	0.11	0.09	0.24	0.27	0.23	0.17
	n	8	8	8	8	8	8	8	8

[illegible]

Besprechung der eigenen Ergebnisse

Untersuchungen nach Stimulation der Lipolyse durch Katecholamine bei stoffwechselgesunden Personen

Verabreichung von Adrenalin über eineinhalb Stunden und Injektion verschiedener Sulfonylharnstoffe 30 Minuten nach Beginn der Stimulation der Lipolyse

Vor der Adrenalininfusion bestand für alle Untersuchungsreihen eine Vorperiode, in der 60 Minuten lang die Konzentrationen der Blutglucose, des Seruminsulin, der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum gemessen wurden. Die Werte der Vorperiode sind sowohl in der Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffinjektion wie auch in den Untersuchungsgruppen nach intravenöser Injektion von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid weitgehend konstant (siehe Abbildung 6, 7, 8) und zeigen jeweils untereinander in den vier Untersuchungsgruppen keine signifikanten Unterschiede.

Nach sechzig Minuten wurde mit einer kontinuierlichen Dauerinfusion von $6 \mu\text{g}/\text{min}$ Adrenalin begonnen. Dabei kommt es in der Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffinjektion zu einem Ansteigen der Blutglucosekonzentrationen nach Infusionsbeginn (Maximum nach 90 Minuten), bei denen die jeweiligen Blutglucosespiegel um etwa 60 mg% gegenüber den entsprechenden Konzentrationen der Vorperiode ansteigen. Nach Absetzen

der Adrenalininfusion 150 Minuten nach Untersuchungsbeginn fallen die Blutglucosespiegel langsam ab, und erreichen nach 210 Minuten die Ausgangswerte (s. Abb. 6, 7, 8).

Die Seruminsulinkonzentrationen steigen während der Adrenalininfusion geringfügig an und erreichen am Ende der Adrenalininfusion etwa den doppelten Wert im Vergleich zur Vorperiode. Bei den freien Fettsäuren kommt es nach Infusionsbeginn zu einem Anstieg der Serumkonzentration mit einem Maximum nach 35 Minuten, wobei sich die Ausgangswerte verdreifachen. Diesem Anstieg geht - weniger ausgeprägt - das Verhalten des freien Glycerin im Serum parallel (Abb. 6, 7, 8).

30 Minuten nach Infusionsbeginn wird jeweils Tolbutamid, Glibornurid oder Glibenclamid rasch intravenös injiziert. Bis zum Beginn der Sulfonylharnstoffinjektionen zeigen die Parameter aller Untersuchungsgruppen untereinander keine signifikanten Unterschiede. Dies ändert sich nach intravenöser Injektion von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid: Nach intravenöser Tolbutamidinjektion fällt der Spiegel der Blutglucose geringfügig (maximal 10 mg%) 60 Minuten nach Sulfonylharnstoffinjektion im Vergleich zur Kontrollgruppe ($p < 0.005$) ab. Im Gegensatz dazu steigt die Insulinkonzentration bereits zwei Minuten nach der Injektion von Tolbutamid auf das Siebenfache an ($p < 0.001$) und bleibt bis zum Ende der Adrenalininfusion gegenüber den Ausgangswerten er-

nöhrt. Die Konzentration der freien Fettsäuren im Serum fällt 40 Minuten nach Tolbutamidinjektion im Vergleich zur Kontrollreihe maximal um ein Drittel ab ($p < 0.005$). Diesem Verhalten parallel sinkt der Spiegel des freien Glycerin im Serum initial schneller um maximal 25 % ($P < 0.01$) ab. (s. Abb. 6)

Nach Injektion von Glibornurid kommt es nach 40 Minuten zu einem Abfall der Blutglucosekonzentration im Vergleich zur Kontrollreihe um maximal 30 mg% ($p < 0.03$). Die Katecholaminbedingte Blockade der Insulinsekretion wird zwei Minuten nach Injektion rasch durchbrochen und erreicht im Vergleich zur Kontrollreihe ohne Glibornurid die siebenfache Insulinkonzentration ($p < 0.03$). 50 Minuten nach Glibornuridinjektion fallen die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin um maximal 37 % bzw. 19 % im Vergleich zur Kontrollreihe ohne Sulfonylharnstoffinjektion ($p < 0.05$ bzw. 0.02) ab. (s. Abb. Nr. 7)

Die Injektion von Glibenclamid bewirkt nach 50 Minuten einen Abfall der Blutglucosekonzentration um 28 mg% ($p < 0.05$). Der Seruminsulinspiegel steigt ebenfalls - im Vergleich zu den Werten nach Tolbutamid- bzw. Glibornuridinjektion jedoch deutlich verzögert - zwei Minuten nach Glibenclamidinjektion lediglich auf das eineinhalbfache der Werte der Kontrollreihe ohne Sulfonylharnstoffinjektion an. Bereits 30 Minuten

nach Glibenclamidinjektion fällt der Spiegel der freien Fettsäuren um etwa ein Drittel ab ($p < 0.02$). Der Abfall des freien Glycerin im Serum ist im Vergleich zur Kontrollreihe nicht signifikant. (s. Abb. 8)

Nach Ende der Adrenalininfusion nach eineinhalb Stunden fällt die Blutglucosekonzentration in der Kontrollgruppe ohne Sulfonylharnstoffinjektion kontinuierlich ab, und erreicht eine Stunde nach Infusionsende den Ausgangswert. Die Seruminsulinkonzentration steigt nach Ende der Adrenalininfusion in der Kontrollgruppe um etwa $20 \mu\text{U/ml}$ und fällt bis zum Ende der Untersuchung kontinuierlich zum Ausgangswert ab. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin sinken nach Infusionsende ebenfalls kontinuierlich etwas unter die Ausgangswerte ab. Bei den Untersuchungsreihen mit Tolbutamid-, Glibornurid- und Glibenclamidinjektion fällt der Spiegel der Blutglucose nach Absetzen der Adrenalininfusion auf die Werte der Vorperiode. Die Seruminsulinkonzentration steigt nach Ende der Adrenalininfusion auf Werte über den entsprechenden Konzentrationen nach Sulfonylharnstoffinjektion. Am deutlichsten zeigt sich dieses Verhalten nach Injektion von Glibenclamid. Die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin sinken bei allen drei Untersuchungsreihen mit Sulfonylharnstoffinjektion stetig ab und unterschreiten bei den Werten der

freien Fettsäuren jeweils den Ausgangswert. Bei den Werten des freien Glycerin werden die Konzentrationen der Vorperiode erreicht. (s. Abb. 6, 7, 8)

IV 1 Besprechung des vorliegenden Schrifttums

Allgemein anerkannt und von vielen Autoren bestätigt ist die blutzuckersenkende Wirkung der Sulfonylharnstoffe über eine Stimulierung der Insulinfreisetzung aus den B-Zellen des Pankreas (2, 10, 51, 61, 70, 74). Morphologisch lassen sich nach Injektion von Sulfonylharnstoffen eine Degranulation der B-Zellen und andere strukturelle Veränderungen (40, 61) beobachten. Die erfolgreiche klinische Anwendung dieser Präparate ist also abhängig von der Fähigkeit der B-Zellen ausreichend Insulin zu sezernieren (32, 62, 67). Diese Hauptwirkung fand ihre Bestätigung in einer mehr als 15-jährigen therapeutischen Erfahrung.

Bei den derzeit gebräuchlichen Sulfonylharnstoffen wirken Tolbutamid und Glykodiazin am schwächsten blutzuckersenkend, während der deutlichste blutzuckersenkende Effekt mit dem in Deutschland seltener angewandten Chlorpropamid sowie mit Glibenclamid erzielt wird (32, 39, 74). Ähnliches dürfte auch für das Antidiabetikum Glibornurid gelten, das in Tagesdosen von 12.5 - 75 mg verabreicht werden kann (36, 78). Im allgemeinen differieren die therapeutisch wirksamen Dosen stark und unterscheiden sich zum Beispiel zwischen Glibenclamid und Tolbutamid um das 100 bis 200-fache. Ebenso lange wie die Stimulation der Insulinsekretion der B-Zellen durch

Sulfonylharnstoffe sind Wirkungen auf den Fettstoffwechsel bekannt. Dabei kommt es sowohl bei Stoffwechselgesunden wie bei Diabetikern nach Verabreichung von Sulfonylharnstoffen zu einem prompten Abfall der freien Fettsäuren im Blut. Dieser Effekt erfolgt sekundär über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe auf die endogene Insulinsekretion (70).

Neben der Stimulation der B-Zellen des Pankreas ergaben sich stets Hinweise auf eine mögliche extrapankreatische Wirkung der Sulfonylharnstoffe (15, 23). Dies ließen die Arbeiten von Feldmann und Lebovitz (25) vermuten, die Tolbutamid und dessen Hauptmetaboliten Hydroxymethyltolbutamid und Carboxy-tolbutamid in der Dosierung von 2.5 mg/Tier an Mäusen verabreichten. Dabei zeigte sich, daß Hydroxymethyltolbutamid trotz gleicher Stimulation der Insulinsekretion nur 35 % der blutzuckersenkenden Wirkung des Tolbutamid besitzt. Der andere Metabolit des Tolbutamid senkt trotz stärkerer Stimulation der Insulinsekretion als Tolbutamid nicht die Spiegel der Blutglucose. Diese Ergebnisse sind nicht abhängig von einer eventuellen Stimulation der Nebennieren, da in der gleichen Untersuchung das identische Verhalten auch an Mäusen, denen die Nebennieren entfernt wurden, gefunden werden konnte. Auf Grund dieser Ergebnisse schließen die Untersucher, daß die Stimulation der Insulinsekretion nicht der einzige Faktor - möglicherweise nicht einmal der Hauptfaktor - der Wirkung der Sulfonylharnstoffe ist.

Metabolische Effekte der Sulfonylharnstoffe unabhängig von der Beeinflussung der B-Zellen des Pankreas konnten ebenso in vitro am Muskel-, Leber- und Fettgewebe nachgewiesen werden (15, 23). An isolierten Fettzellen konnte ein direkter antilipolytischer Effekt von Tolbutamid, Tolazamid und Glibornurid von Brown und Stone (83), Rosak (78) und anderen (15, 21) nachgewiesen werden. Stone und Brown (8, 83) beschrieben an der isolierten Fettzelle der Ratte eine Beeinflussung der Lipolyse durch Tolbutamid. Sie weisen in ihren Untersuchungen eine direkte Hemmung der basalen Spiegel der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im nicht stimulierten System durch Tolbutamid nach. In der Studie wurden Fettzellen des Nebenhodenfettgewebes hungernder Ratten mit der annähernd physiologischen Dosierung von Tolbutamid (15 mg/100 ml) inkubiert. Es zeigt sich in Abwesenheit von Glucose und Insulin nach vier Stunden ein signifikanter Abfall der Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Vergleich zur Kontrollreihe. Ebenso ließ sich in einer zweiten Reihe unter Stimulation der Lipolyse mit Adrenalin, ACTH, Glucagon, Theophyllin und Dexamethason zeigen, daß Tolbutamid die stimulierte Lipolyse an inkubierten Fettzellen signifikant hemmt. Um einen möglichen Effekt vor der Inkubation an Eiweiß gebundenen Insulins auszuschließen, wurden die gleichen Untersuchungen unter Zusatz von Anti-Insulin-Serum gemacht. Dabei ließ sich ebenfalls zeigen, daß

Anti-Insulin-Serum die lipolysehemmende Wirkung von Tolbutamid nicht beeinflusst.

Von den gleichen Untersuchern wurde später auf einen direkten antilipolytischen Effekt des Tolbutamid in vivo (83) hingewiesen. Es wurden bei juvenilen Diabetikern die Serumkonzentrationen von freien Fettsäuren und Glucose nach Placebo sowie nach oraler und intravenöser Gabe von Tolbutamid untersucht. Dabei wurde eine signifikante Senkung der Konzentrationen an freien Fettsäuren im Serum um 14 % nach 40 Minuten gefunden. Bei einem angenommenen totalen Insulinmangel juveniler Diabetiker wurden diese Ergebnisse als direkter antilipolytischer Effekt des Tolbutamid gedeutet. Dubach (18) schließen in ihren Untersuchungen ebenfalls auf einen antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe. Dabei wurde Glibornurid in unterschiedlichen Dosierungen (10 mg, 25 mg) bei stoffwechselgesunden Personen intravenös verabreicht. Da bei niedriger Dosierung (10 mg) eine geringere Seruminsulinkonzentration beobachtet wurde und die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum gleich schnell abfielen, wurde auf eine zusätzliche Hemmung der Lipolyse durch Sulfonylharnstoffe - unabhängig vom Insulineffekt - geschlossen. Diese Ergebnisse wurden als selektiver, antilipolytischer Effekt des Glibornurid interpretiert. Rosak (78) konnte die Ergebnisse von Brown und Stone (8, 83) bestätigen. Fettzel-

len des Nebenhodenfettgewebes der Ratte wurden mit Tolbutamid und Glibornurid inkubiert. Die basale Lipolyse wurde durch Noradrenalin (2.9×10^{-7} M/l) stimuliert; als Parameter der Lipolyse wurde die Konzentration an freiem Glycerin gemessen. Es wurde eine Hemmung der durch Noradrenalin stimulierten Lipolyse um 28 % durch Tolbutamid und Glibornurid gefunden.

Die grundlegenden Arbeiten über die Wirkung der Sulfonylharnstoffe bei der durch Katecholamine stimulierten Lipolyse wurden von Porte und Williams (72, 88) vorgelegt. Bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen wurde die Lipolyse durch Adrenalin und Noradrenalin in der Dosierung von $6 \mu\text{g}/\text{min}$ über 60 Minuten stimuliert, nach 30 Minuten wurde 1 g Tolbutamid intravenös injiziert. Dabei zeigte sich eine signifikante Stimulation der freien Fettsäuren im Serum auf das Dreifache der Werte ohne Katecholamininfusion. Die Insulinsekretion wurde durch die Katecholamingabe in allen Fällen signifikant auf wenigstens die Hälfte der Serumkonzentration ohne Katecholamininfusion erniedrigt. Die Serumspiegel der Blutglucose stiegen in der Versuchsreihe mit Katecholamingabe signifikant auf das Doppelte gegenüber der Kontrollreihe ohne Katecholamininfusion an. Auf eine Hemmung der Lipolyse durch Tolbutamid wurde in dieser Untersuchung nicht hingewiesen. Nach Lerner und Porte (53, 54, 71) erfolgt die Hem-

mung der Insulinsekretion durch Stimulation der β -Rezeptoren durch Katecholamine und durch β -Rezeptoren blockierende Substanzen wie Propranolol. Umgekehrt kann ein gegenteiliger Effekt durch β -Rezeptoren-blockierende Substanzen und β -Rezeptoren-erregende Stoffe nach Gagliardino (28) erreicht werden. Die physiologische Bedeutung dieser Arbeiten unterstreichen die Untersuchungen von Cerasi (13), die eine Hemmung der Insulinsekretion um 50 % durch Adrenalin bereits in der Dosierung von $3 \mu\text{mg/kg/min}$ nachweisen können. Nach Porte (71) hat dabei das Noradrenalin die gleiche hemmende Wirkung auf die Insulinsekretion wie das Adrenalin, jedoch scheint die Hemmung quantitativ schwächer zu sein. Es wurden in dieser Untersuchung (71, 72, 88) bei stoffwechselgesunden Personen über fünf Stunden Noradrenalin und Adrenalin verabreicht. Dabei kam es zu einer Verdoppelung der Spiegel der freien Fettsäuren, des freien Glycerin und der Glucose im Blut. Die Seruminsulinkonzentrationen blieben dabei unter dem Einfluß der Katecholamininfusion in Höhe der basalen Serumspiegel unter Nüchternbedingungen, stiegen jedoch nach Ende der Katecholamininfusion innerhalb von 30 Minuten maximal auf das Dreifache der Nüchternserumkonzentration.

Diese Ergebnisse sind für die Untersuchungen eines antilipolytischen Effektes der Sulfonylharnstoffe am Menschen deshalb von Bedeutung, da unter den besonderen Bedingungen

einer Hemmung der Insulinsekretion bei gleichzeitiger Stimulation der Lipolyse eine mögliche antilipolytische Wirkung der Sulfonylharnstoffe in vivo untersucht werden kann. Die meisten Untersucher stimmen darin überein, daß ein antilipolytischer Effekt an isolierten Fettzellen in Abwesenheit von Insulin in vitro nachweisbar ist (8, 18, 72, 78, 83, 88). Nach den bisher bekannten Untersuchungen konnten diese Ergebnisse am Menschen noch nicht eindeutig bestätigt werden.

IV 2 DISKUSSION DER EIGENEN ERGEBNISSE

Ziel der vorliegenden Studie war es, einen möglichen selektiven antilipolytischen Effekt von Sulfonylharnstoffderivaten zu untersuchen. Dabei stellte sich zugleich das Problem der Auswahl einer adäquaten Einzeldosis. Diese Fragestellung spielt eine besondere Rolle, wenn verschiedene Sulfonylharnstoffderivate in ihrer Wirksamkeit untereinander verglichen werden sollen.

Die angegebenen Dosierungen von 1 g Tolbutamid, 2 mg Glibenclamid und 50 mg Glibornurid wurden deshalb gewählt, weil bei ihnen mit einer sicheren, maximalen Wirkung auf die Insulinsekretion und auf die Senkung der Blutglucosekonzentration gerechnet werden kann (72, 88). Andere Autoren (2, 10, 51, 61, 70, 74) hatten bereits die Wirksamkeit von Tolbutamid und Glibenclamid in der angegebenen Dosierung nachgewiesen. Ein ähnlicher maximaler Effekt auf die Insulinsekretion zeigte sich bei uns und anderen Autoren (70, 78) nach der intravenösen Injektion von 25 bis 50 mg Glibornurid.

Über das schwierige Problem einer entsprechenden Äquivalenzdosis zum Vergleich der Wirkungen verschiedener Sulfonylharnstoffderivate besteht auch heute noch keine einheitliche Meinung. Von Haupt (85) wurde der Versuch unternommen, an Stoffwechselgesunden eine Standardisierung der Dosierungen

vorzunehmen, indem sie die Dosis eines Sulfonylharnstoffs ermittelten, der während einer Untersuchungsdauer von drei Stunden die Blutglucosekonzentration um maximal 30 % senkte. Die Problematik dieses Vorgehens besteht jedoch darin, daß zum Beispiel bei sehr niedrig dosierten Antidiabetika, wie es das Glibenclamid darstellt, Dosen (0.006 mg/kg) erreicht werden, die kaum noch eine metabolische Wirksamkeit aufweisen.

Von uns wurden die Dosen von 1 g Tolbutamid, 2 mg Glibenclamid und 50 mg Glibornurid deshalb gewählt, weil alle diese Präparate in der angegebenen Dosierung den gleichen maximal stimulierenden Effekt auf die Insulinsekretion, sowie den gleichen hemmenden Effekt auf die basale Lipolyse ausüben. Zum anderen entsprechen diese Dosen auch in etwa den wirksamen Dosen in der Diabetes-Therapie.

Die Abbildung 1 zeigt den bekannten Abfall der Blutglucosekonzentration, der nach rascher intravenöser Injektion von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid annähernd gleich ist (10, 21, 73). 45 und 60 Minuten nach intravenöser Injektion kommt es nach Verabreichung von Glibornurid und Glibenclamid zu einer stärkeren Blutzuckersenkung im Vergleich zur Injektion von Tolbutamid. Die Unterschiede betragen 14 bzw. 15 mg% ($p < 0.005$). Das Verhalten des Seruminsulins ist

deutlich unterschiedlich; in der Gruppe nach Tolbutamid- und Glibornuridverabreichung werden bereits nach zwei Minuten maximale Seruminsulinspiegel erreicht, während in der Gruppe nach Glibenclamidverabreichung ein deutlich verzögerter Anstieg des Seruminsulins auffällt, der erst nach 20 Minuten seinen Maximalwert erreicht. Während sich die einzelnen Maximalwerte untereinander nicht signifikant unterscheiden, finden sich neben der anders verlaufenden Sekretionskurve nach Glibenclamidinjektion auch signifikant höhere Seruminsulinkonzentrationen 15, 20, und 30 Minuten nach Glibornuridinjektion im Vergleich zur Gruppe nach Tolbutamidverabreichung ($p < 0.03$, $p < 0.02$, $P < 0.05$). Diese Ergebnisse eines unterschiedlichen Verhaltens der Seruminsulinspiegel nach Glibenclamidverabreichung im Vergleich zur Tolbutamidinjektion stimmen mit den Ergebnissen anderer Autoren bei Studien am Menschen (42, 43, 75), sowie bei Untersuchungen in vitro am perfundierten Rattenpancreas (32) überein. Die Ursache der divergenten Wirkung von Glibenclamid auf die Seruminsulinkonzentration ist nicht geklärt.

Die Konzentrationen der freien Fettsäuren im Serum und des freien Glycerins zeigen nach Injektion aller drei Sulfonylharnstoffderivate in der von uns gewählten Dosierung keine signifikanten Unterschiede untereinander. Mit Normalisierung der Seruminsulinwerte ab der 45. Minute nach Injektion stei-

gen auch die Werte der freien Fettsäuren und des freien Glycerins bei allen drei Sulfonylharnstoffen an, und erreichen nach einer Stunde nahezu den Ausgangswert. Dieses Verhalten spricht bereits gegen einen länger anhaltenden Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die basale Lipolyse beim Menschen. Im Gegensatz zu den Untersuchungen anderer Autoren (91), die nach intravenöser Verabreichung von 25 mg Glibornurid keine Veränderung von Lactat und Pyruvat im Blut fanden, zeigt sich bei unseren Untersuchungen ein kontinuierlicher Anstieg des Lactat und Pyruvat im Blut bis zum Ende der Untersuchung. Dieser war bei Tolbutamid am schwächsten, bei Glibornurid am stärksten ausgeprägt (Tab. 1, 2, 3, $p < 0.03$). Von Dubach (18) wird aus dem unterschiedlichen Abfall der freien Fettsäuren nach Injektion von 10 und 25 mg Glibornurid bei gleichem Insulinanstieg auf einen selektiven antilipolytischen Effekt dieses Sulfonylharnstoffs geschlossen. Der von uns durchgeführte Vergleich von 25 und 50 mg Glibornurid zeigt in der niedrigeren Dosierung eine geringgradig schwächere Insulinsekretion, jedoch kein signifikant unterschiedliches Verhalten der Seruminsulinkonzentration. Analog dazu verhalten sich die freien Fettsäuren im Serum, die zwar nach intravenöser Injektion von 25 mg Glibornurid - möglicherweise im Sinne einer Stimulation des Nebennierenmarks - kurzzeitig ansteigen, jedoch nach 30 Minuten ebenso wie nach Verabreichung von 50 mg Glibornurid abgefallen sind. Mit

Nachlassen der Sulfonylharnstoffwirkung und damit der Stimulation der Insulinsekretion steigen die freien Fettsäuren unter der niedrigeren Dosierung von Glibornurid früher an. Dieses Verhalten ist ebenfalls nicht beweisend für einen selektiven antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die basale Lipolyse.

Nach Porte und Williams (72, 88) kann die Insulinsekretion in vivo durch Adrenalin und Noradrenalin gehemmt werden. Gleichzeitig erfolgt eine signifikante Stimulation der Lipolyse gemessen an den Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerins im Serum. Weder Glucose noch Tolbutamid durchbrechen diese Hemmung vollständig. Unter diesen Bedingungen schien es möglich, einen direkten peripheren Effekt der Sulfonylharnstoffe auf die Regulation des Fettstoffwechsels nachzuweisen.

Unter einer Noradrenalininfusion ($6 \mu\text{g}/\text{min}$) bei stoffwechselgesunden Versuchspersonen kommt es zu dem auch von Porte (72) beschriebenen Anstieg der Serumkonzentrationen der Blutglucose um $25 \text{ mg}\%$, der freien Fettsäuren um 1 mval/l und des freien Glycerin um $0.9 \text{ mg}\%$ (Abb. 3, 4, 5). Die basalen Seruminsulinspiegel steigen am Ende der Noradrenalininfusion geringfügig um etwa $4 \mu \text{ E/ml}$ an. Wie Abbildung 3 zeigt, führt die Tolbutamidinjektion zu einem Anstieg der Seruminsulinkonzentration auf Werte, die etwa 40 % der Werte ohne

Katecholamininfusion erreichen ($p < 0.05$). Die intravenöse Injektion von 50 mg Glibornurid durchbricht die Blockade der Insulinsekretion, ebenfalls. Es werden Insulinkonzentrationen erreicht, die etwa bei einem Drittel der Werte ohne Katecholamininfusion liegen (Abb. 4, $p < 0.02$). Die intravenöse Injektion von 2 mg Glibenclamid erhöht die Serumkonzentration des Insulin auf ein Viertel der Werte ohne Katecholamininfusion (Abb. 5, $p < 0.005$). Insgesamt wurde die katecholaminbedingte Blockade der Insulinsekretion durch alle drei Sulfonylharnstoffderivate kurzzeitig durchbrochen und erreicht Werte, die durchschnittlich bei einem Drittel der Werte ohne Noradrenalininfusion liegen. Die Konzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin im Serum fallen, wie Abbildung 3 zeigt, 30 Minuten nach Tolbutamidinjektion maximal um 27 % ($p < 0.01$) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Noradrenalininfusion ohne Sulfonylharnstoffinjektion) ab. 20 Minuten nach Glibenclamidinjektion (Abb. 5) beträgt der maximale Abfall der freien Fettsäuren im Serum 30 % der Werte ohne Noradrenalininfusion ($p < 0.001$). Der deutlichste Abfall der freien Fettsäuren und des freien Glycerin um 33 % bzw. 20 % ($p < 0.01$) gegenüber der Kontrollgruppe wird nach intravenöser Injektion von Glibornurid (30. bzw. 40. Minute) erreicht. In allen drei Untersuchungsreihen mit Noradrenalininfusion weisen deutlich erniedrigte Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glyce-

rin bei gering erhöhten Spiegeln an Seruminulin auf einen zusätzlichen, direkten antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe hin.

Sowohl in der Vorperiode, Prüfperiode und Nachperiode zeigen die zusätzlich bestimmten Konzentrationen des Glyceridglycerins im Serum, des Pyruvat und Lactat im Blut unter allen Versuchsbedingungen keine wesentliche Änderung (s. Tab. 5).

Da bei einer Infusionsdauer von Noradrenalin über 60 Minuten und nachfolgender Sulfonylharnstoffinjektion 30 Minuten nach Beginn der Noradrenalininfusion ein selektiver antilipolytischer Effekt der drei Sulfonylharnstoffderivate nicht mit Sicherheit nachzuweisen war, wurde bei einer zweiten Untersuchungsreihe der Untersuchungszeitraum nach Sulfonylharnstoffinjektion auf 60 Minuten ausgedehnt. Dabei wurde statt Noradrenalin Adrenalin in einer Dosierung von $6 \mu\text{g/min}$ bei jungen stoffwechselgesunden Versuchspersonen in einer Dauerinfusion verabreicht. Bei der Adrenalininfusion über 90 Minuten zeigt sich der deutlichste Anstieg der Blutglucose um maximal 66 mg% gegenüber der Vorperiode. Die Stimulation der Lipolyse war jedoch im Vergleich zur Untersuchungsreihe mit Noradrenalin nahezu gleich; der maximale Anstieg der freien Fettsäuren im Serum betrug 1.05 mval/l und der des freien Glycerin 0.98 mg% 40 Minuten nach Infusionsbeginn. Trotz der deutlichen Hyperglykämie fand sich erst 90 Minuten nach In-

fusionsbeginn ein mäßiger, nicht signifikanter Anstieg des Seruminsulin über den Basalwert um etwa $10 \mu \text{ E/ml}$. Wiederum wird die adrenerge Blockade der Insulinsekretion durch Tolbutamid und Glibornurid maximal zu etwa 50 % ($p < 0.05$ bzw. 0.03), mit Glibenclamid etwa zu 25 % ($p < 0.03$) im Vergleich zu den Maximalwerten ohne Katecholamininfusion durchbrochen. Erneut weisen nicht mehr signifikante erhöhte Insulinspiegel 50 bzw. 60 Minuten nach Tolbutamidinjektion bei signifikant erniedrigten Werten der freien Fettsäuren im Serum ($p < 0.02$ bzw. 0.03) und des freien Glycerin ($p < 0.02$) auf einen zusätzlichen antilipolytischen Effekt unabhängig vom Insulin hin (Abb. 6, 7, 8). Bei Glibenclamid- und Glibornuridverabreichung waren die Seruminsulinwerte - im Gegensatz zur Tolbutamidgabe - während der gesamten Infusionszeit von Adrenalin signifikant erhöht.

Der von Williams und Ensink (88) beschriebene quantitative Unterschied zwischen Noradrenalin und Adrenalin kann für das Verhalten der Blutglucose bestätigt werden. Unter Adrenalininfusion finden sich im Vergleich zur Noradrenalininfusion maximal 30 % höhere Konzentrationen der Blutglucose. Für die Serumkonzentrationen der freien Fettsäuren und des freien Glycerin zeigt sich kein Unterschied zwischen Adrenalin und Noradrenalin. Die Blockade der Insulinsekretion wird bei Noradrenalin- und Adrenalininfusion annähernd gleich durch-

brochen. Nach Absetzen der Katecholamininfusion steigen die Serumin-
sulinspiegel in der Untersuchungsreihe mit Adrenalin
auf das maximal Dreifache der Werte der Vorperiode an. Dies
ist sehr wahrscheinlich durch den stärkeren Anstieg der
Blutglucosekonzentration nach der Adrenalingabe bedingt. Im
Gegensatz dazu steigen nach Absetzen der Noradrenalininfu-
sion die Serumin-
sulinspiegel nur maximal auf die Hälfte der
Werte der Vorperiode an. Dies gilt auch für die Untersu-
chungsreihen, in denen die Insulinsekretion durch Sulfonyl-
harnstoffe stimuliert wurde ($p < 0.05 - 0.02$). Die Serumin-
sulinspiegel steigen auch nach zusätzlicher Sulfonylharn-
stoffgabe nach Ende der Adrenalininfusion im Vergleich zur
Noradrenalininfusion doppelt so stark an (Maximum 10 Minuten
nach Ende der Katecholamininfusion siehe Abb. 6, 7, 8). Die
Werte der Blutglucose fallen während des Zeitraums nach Ende
der Noradrenalininfusion ohne wesentliche Änderung kontinu-
ierlich ab, und liegen am Ende der Untersuchung nur gering
über den Nüchternspiegeln (Abb. 3, 4, 5). Der nochmalige An-
stieg der Blutglucose und des Serumin-
sulins nach Ende der
Adrenalininfusion stimmt mit den von Williams (88) für Tol-
butamid gefundenen Werte überein. Von Porte (72) wurden die-
se Ergebnisse als Effekte des noch zirkulierenden Tolbutamid
gedeutet. Es ist jedoch wahrscheinlich, daß neben einer noch
möglichen Tolbutamidwirkung am Ende der Katecholamininfusion
der noch erhöhte Blutglucosespiegel das entscheidende Stimu-

lans für den erneuten Anstieg der Seruminsulinkonzentration darstellt. Dafür spricht die Tatsache, daß der gleiche Effekt in etwas geringerer Ausprägung auch in der Untersuchungsreihe ohne Sulfonylharnstoffinjektion nachgewiesen werden kann.

Die extreme Empfindlichkeit des antilipolytischen Systems auf Insulin konnte von Hepp (44) und Gries (31) gezeigt werden. An inkubierten Fettgewebsschnitten des Menschen wurde die Lipolysehemmung unter Insulineinwirkung untersucht. Es zeigte sich, daß die Lipolyse nach Stimulation mit Adrenalin und Noradrenalin bereits durch $0.01 \mu \text{ g/l}$ Insulin zu etwa einem Drittel gehemmt werden kann. Eine signifikante Hemmung der katecholaminstimulierten Lipolyse ließ sich durch eine Insulinkonzentration von $1 \mu \text{ E/ml}$ erreichen.

Unter Berücksichtigung dieser Ergebnisse sprechen unsere Untersuchungen mit und ohne Stimulation der Lipolyse am Menschen unter der Einwirkung der verschiedenen Sulfonylharnstoffderivate gegen einen ausgeprägten, peripheren antilipolytischen Effekt von Tolbutamid, Glibornurid und Glibenclamid. Bei einer Therapie mit Sulfonylharnstoffen ist deshalb eine zusätzliche Lipolysehemmung unabhängig vom Insulin unwahrscheinlich.

V ZUSAMMENFASSUNG

In drei Untersuchungsreihen wurde ein möglicher peripherer Effekt von 1 g Tolbutamid, 50 mg Glibornurid und 2 mg Glibenclamid bei jungen, stoffwechselgesunden Probanden untersucht. In der ersten Versuchsreihe wurde die Wirkung der Sulfonylharnstoffderivate auf die basale Lipolyse bei 14 Probanden untersucht. Nach rascher, intravenöser Injektion der angegebenen Sulfonylharnstoffe wurde während einer Stunde Blutglucose, Seruminsulin, freie Fettsäuren, Lactat und Pyruvat bestimmt. Ferner wurden die Wirkungen zweier Dosierungen von Glibornurid (25 mg und 50 mg) verglichen.

Die folgenden beiden Versuchsreihen wurden zur Untersuchung des antilipolytischen Effektes der Sulfonylharnstoffe bei Stimulation der Lipolyse durch Katecholamine durchgeführt. Nach einer Vorperiode von 60 Minuten wurde bei 9 Probanden über 60 Minuten Noradrenalin ($6 \mu\text{g}/\text{min}$) intravenös infundiert; 30 Minuten nach Infusionsbeginn wurden die einzelnen Sulfonylharnstoffe in der oben angegebenen Dosierung rasch intravenös injiziert. Während der Vorperiode, während der Dauerinfusion mit Noradrenalin und während der Nachperiode wurden Glucose, Lactat und Pyruvat im Blut, Insulin, freie Fettsäuren, freies Glycerin und Glycerid-Glycerin im Serum bestimmt. Die gefundenen Werte wurden gegen eine Kontroll-

reihe ohne Sulfonylharnstoffinjektion verglichen. In der dritten Untersuchungsreihe wurde bei grundsätzlich gleichem Versuchsansatz wie bei der Noradrenalinverabreichung Adrenalin über 90 Minuten bei 10 Probanden infundiert. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Bei den Untersuchungen zur basalen Lipolyse zeigte sich ein gleicher antilipolytischer Effekt aller verabreichten Sulfonylharnstoffderivate. Dies stimmt überein mit der annähernd gleichen maximalen Stimulation der Insulinsekretion. Auch bei Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Glibornurid besteht auf Grund des etwa gleichen Absinkens der freien Fettsäuren im Serum, die zur Insulinkonzentration negativ korreliert sind, kein Hinweis für einen selektiven antilipolytischen Effekt.

2. Tolbutamid und Glibornurid durchbrechen in der angewandten Dosierung die von Porte und Williams (72, 88) beschriebene adrenerge Blockade der Insulinsekretion in annähernd gleicher Weise. Glibenclamid durchbricht ebenfalls die katecholaminbedingte Blockade und zeigt gegenüber Tolbutamid und Glibornurid bezüglich der Konzentration des Seruminsulins ein unterschiedliches Verhalten unter allen genannten Versuchsbedingungen.

3. Da die Insulinsekretion beim Menschen unter diesen Versuchsbedingungen nicht völlig blockiert werden kann, ist ein

direkter antilipolytischer Effekt unabhängig vom Insulin nicht eindeutig nachzuweisen. Nimmt man eine direkte zeitliche Abhängigkeit der Lipolyse von der Insulinsekretion an, so weisen minimal erhöhte Seruminsulinspiegel bei deutlich erniedrigten Werten der freien Fettsäuren und des freien Glycerins auf einen zusätzlichen antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe beim Menschen hin, der jedoch nicht von wesentlicher klinischer Bedeutung sein kann.

reihe ohne Sulfonylharnstoffinjektion verglichen. In der dritten Untersuchungsreihe wurde bei grundsätzlich gleichem Versuchsansatz wie bei der Noradrenalinverabreichung Adrenalin über 90 Minuten bei 10 Probanden infundiert. Dabei ergaben sich folgende Resultate:

1. Bei den Untersuchungen zur basalen Lipolyse zeigte sich ein gleicher antilipolytischer Effekt aller verabreichten Sulfonylharnstoffderivate. Dies stimmt überein mit der annähernd gleichen maximalen Stimulation der Insulinsekretion. Auch bei Verabreichung unterschiedlicher Dosen von Glibornurid besteht auf Grund des etwa gleichen Absinkens der freien Fettsäuren im Serum, die zur Insulinkonzentration negativ korreliert sind, kein Hinweis für einen selektiven antilipolytischen Effekt.

2. Tolbutamid und Glibornurid durchbrechen in der angewandten Dosierung die von Porte und Williams (72, 88) beschriebene adrenerge Blockade der Insulinsekretion in annähernd gleicher Weise. Glibenclamid durchbricht ebenfalls die katecholaminbedingte Blockade und zeigt gegenüber Tolbutamid und Glibornurid bezüglich der Konzentration des Seruminsulins ein unterschiedliches Verhalten unter allen genannten Versuchsbedingungen.

3. Da die Insulinsekretion beim Menschen unter diesen Versuchsbedingungen nicht völlig blockiert werden kann, ist ein

direkter antilipolytischer Effekt unabhängig vom Insulin nicht eindeutig nachzuweisen. Nimmt man eine direkte zeitliche Abhängigkeit der Lipolyse von der Insulinsekretion an, so weisen minimal erhöhte Seruminsulinspiegel bei deutlich erniedrigten Werten der freien Fettsäuren und des freien Glycerins auf einen zusätzlichen antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe beim Menschen hin, der jedoch nicht von wesentlicher klinischer Bedeutung sein kann.

- (1) AUMÜLLER A., BÄNDER A., PFAFF W., SCHMIDT F.:
Ein neues hochwirksames Antidiabetikum Hb419
Arzneimittelforschung 16 p. 1640 (1966)
- (2) BARTELT K.M., ROSAK C., HAUPT E., SCHÖFFLING K.:
"Big" and "Little" Insulin in Healthy, obese and Diabetic Subjects Treated with Various Sulfonylureas
Lit. wie (17)
- (3) BERGER J., EWALD W., KUNKEL W., WOLF E., SCHÖFFLING K.
Fortschritte der Diabetestherapie durch Behandlung mit Glibenclamid und Phenformin
Dtsch. med. Wschr. 96 728 - 733 (1971)
- (4) BERGMEIER H.U.:
Methoden der Enzymatischen Analyse
Verlag Chemie GmbH Weinheim (Bergstr.) (1962)
- (5) BEYER J., CORDES U., EWALD W., SCHÖFFLING K.:
Metabolic Effects of Different Antidiabetic Sulfonylurea in Pancreatectomized Dogs
Lit. wie (17)
- (6) BIGLER F., REUTSCH G., RIEDER J.:
Metabolism and Pharmacokinetics of some Recent Antidiabetics
Lit. wie (17)
- (7) BIGLER F., REUTSCH G., RIEDER J., DENES A.:
Metabolism and Pharmacokinetics of Ro6-4563
Lit. wie (17)
- (8) BROWN J.D., STONE D.B.:
Antilipolytic Effects of Sulfonylurea Drugs on Induced Lipolysis in Isolated Fat Cells of the Rat
Endocrinology 81 p. 71 (1967)

- (9) BUTCHER R.W., BAIRD C.E., SUTHERLAND E.W.:
Antilipolytic Effects of Sulfonylurea Drugs on Levels
in isolated Fat Cell
Journ. Biol. Chem. 243 8 p. 1708 (1968)
- (10) BUTTERFIELDS W.J., WESTERING W.
Tolbutamide after ten years
Excerpta medica Fdn., Amsterdam 1967
- (11) CARLSON L.A.:
Antilipolysis as a Tool in the Study of Clinical and
Experimental Diabetes
Diabetologia 5 p. 361 (1969)
- (12) CERASI E., EFFENDIC S., LUFT R.:
Role of Adrenergic Receptors in Glucose - induced In-
sulin-secretion in man
Lancet 9 P. 301-302 (1969)
- (13) CERASI E., LUFT R., EFENDIC S.:
Antagonism between Glucose and Epinephrine regarding
Insulin Sekretion
Acta med. scand. 190 p. 411 (1971)
- (14) CHLOUVERAKIS C.:
The antilipolytic Action of Insulin
Diabetologia 2 2 p. 144 (1966)
- (15) COLWELL A.R. jr., ZUCKERMANN L.:
Profile of Insulin Release Due to Intrapancreatic Gli-
buride - Infusion
Diabetes 21 4 p. 209 (1972)
- (16) DIETERLE P., DIETERLE C., BOTTERMANN P., SCHWARZ K.,
HENNER J.:
In vitro Versuche zur antilipolytischen Wirkung von
Milchsäure
Diabetologia 5 p. 238 (1969)

- (17) DUBACH U.C., BÜCKERT A.:
Recent Hypoglycemic Sulfonylureas
Hans Huber Publishers, Bern, Stuttgart, Vienna (1971)
Symposium Basle 2./3.8.70
- (18) DUBACH U.C., BÜCKERT A., FORGO I.:
Effect of some Sulfonylureas on Glucose, Insulin, and
FFA in the Fasting State and after Test Meals
Lit. wie (17)
- (19) DUNCOMBE W.G.:
A Calorimetric Determination of Long Chain Fatty Acids
Biochem. J. 88 7 (1963)
- (20) EGGSTEIN M., KREUTZ F.H.:
Eine neue Bestimmung der Neutralfette
Klin. Wschr. 444 p. 262 (1966)
- (21) FAULHABER J.D., DITSCHUNEIT H., DITSCHUNEIT:
HB 419, Tegernseekonferenz
Boehringer Mannheim P 46 (1969)
- (22) FELDMANN J.M., LEBOVITZ H.E.:
An Appraisal of the Extrapaneatic Actions of Sulfo-
nylureas
Arch. Intern. Med. 123 314 (1969)
- (23) FELDMANN J.M., LEBOVITZ H.:
Endocrine and Metabolic Effects of Glibenclamide
Diabetes 20 p. 745 (1971)
- (24) FELDMANN J.M., LEBOVITZ D.B.:
Biological Activities of Tolb. and its Metabolites
Diabetes 18 529 (1969)

- (25) FELDMANN J.M., LEBOVITZ H.E., DURHAM M.D.:
A Dissociation of Insulin-releasing and Hypoglycemic Activity
Biological Activities of Tolbutamide and its Metabolites.
Diabetes 18 8 P. 529-537 (1969)
- (26) FRANKE H., FUCHS J.:
Ein neues antidiabetisches Prinzip
ACHELIS J.D., HARDEBECK K.:
Über eine blutzuckersenkende Substanz
BERTRAM E., BENDFELDT E., OTTO H.:
Dtsch. Med. Wschr. 80 p. 1449 (1955)
- (27) FROESCH E.R.:
The Physiology and Pharmacology of Adipose Tissue Lipolysis: Its inhibition and Implications for Treatment of Diabetes
Diabetologia 3 p. 475 (1967)
- (28) GAGLIARDINO J., BELLONE L., DORIA J., SANCHEZ J., PEREYRA:
Adrenergic Regulation of basal Glucose, Nefa, Insulin
Horm Met. Research Vol 2 No6 P 317 (1970)
- (29) GEIGY AG Pharma/Basel: 7. Auflage
Wissenschaftliche Tabellen
- (30) GRADNER, Diabetes - Institut, München
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt der Sulfonylharnstoffe an isolierten Fettzellen des Menschen
Dissertationsarbeit z.Z. in Ausarbeitung
- (31) GRIES F.A., BERGER M., OBERDISSE K.:
Untersuchungen zum antilipolytischen Effekt des Insulins am menschlichen Fettgewebe in vitro
Diabetologia 4 p. 262 (1968)

- (32) GRODSKY G., FANSKA R., FRANKEL B., SMITH D., LEWIS R.:
Effect of Ro6-4563 on Insulin Secretion from the in
vitro perfused Pancreas of the Rat.
Lit. wie (17)
- (33) GRUNT J.A., PALOTTA P.D., SOELDNER J.S.:
Blood Sugar, Serum Insulin and FFA Interrelationships
During Intravenous Tolbutamid Testing in normal young
Adults and in patients with insulinoma.
Diabetes 19 2 p. 122
- (34) HALES C.N., RANDLE P.J.:
Radioimmunoassay-Methods for Hormonal Determination in
Blood
Biochem J. 88 p. 137 (1963)
- (35) HALPERIN M.L., ROBINSON B.H.:
Mechanism of Insulin Action on Control of FFA Synthesis
independent of Glucose Transport
Metabolism 20 1 (1971)
- (36) HASLBECK M.:
Der neueste Stand der Therapie mit oralen Antidiabeti-
ka
Niedersächsisches Ärzteblatt No 16 P 515 (1973)
- (37) HASLBECK M., BRAUCH K., HEPP K.D., MEHNERT H.:
Untersuchungen über die Wirkung verschiedener Sulfo-
nylharnstoffe während der adrenergischen Blockade der
Insulinsekretion beim Menschen
Verhdlg. d. Ges. F. i. Med. 77 p. 543 (1971)
- (38) HASLBECK M., HEPP K.D., BRAUCH K., MEHNERT H.:
Sulfonylurea Derivates and Lipolysis in Man
Lit. wie (17)

- (39) HAUPT E., BEYER J., KÜBERICH W., CORDES U., BARTELT K. M., SCHÖFFLING K.:
Influence of Sulfonylureas Derivates on the Changes in Concentrations of Blood Glucose, FFA and IRI induced by the oral Glucose Tolerance Test
Lit. wie (17)
- (40) HAUPT E., KÜBERICH W., BEYER J., SCHÖFFLING K.:
Pharmakodynamic Aspekts of Tolbutamide, Glibenclamide Glibornuride and Glisoxepide I
Diabetologia Vol 7 P 449 (1971)
- (41) HAUPT E., KÜBERICH W., BERGER J., SCHÖFFLING K.:
Pharmakodynamic Aspekts of Tolbutamide, Glibenclamide, Glibornuride and Glisoxepide, II Repeated Administration with Glucose
Diabetologia 7 p. 455 (1971)
- (42) HAUPT E., KÜBERICH W., BEYER J., SCHÖFFLING K.:
Pharmacodynamic Aspects of Tolbutamide, Glibenclamide, Glibornuride and Glisoxepide II Repeated Administration in Combination with Glucose
Diabetologia 7 460 (1971)
- (43) HAUPT E., KÜBERICH W., BEYER J., SCHÖFFLING K.:
I Repeated Administration in Diabetic Subjects and Dose Response Relations
Diabetologia 7 454 (1971)
- (44) HEPP D., POFFENBARGER P., ENSINCK W., WILLIAMS R.:
Effects of non-ruppressible insulin like Activity and Insulin on glucose oxidation and Lipolysis in isolated Fat Cells
Metabolism 16 393 (1967)

- (45) IDAHL L.-A., HELLMANN B.:
Regulation of Pancreatic B-Cell-Glycogen Through cyclic 3.5-AMP
Diabetologia 7 p. 139 (1971)
- (46) KAMMERMEIER H.:
Adrenerge Rezeptoren
Boehringer Ingelheim
- (47) KAPPELER H.:
Zur Pharmakologie der Lipolysehemmung
Diabetologia 2 p. 52
- (48) KNICK B., WENDT O., KONDER M.L., NETTER P.:
Orale antidiabetische Mono- und Kombinationstherapie mit Glibenclamid HB 419 und Biguaniden bei insulinier-ten Diabetikern des Erwachsenentyps
Med. Klin. 65 109-112 (1970)
- (49) KNICK B., DMOCH G., FIEDEL B.:
Effect of Long - Term Treatment with recent Sulfonyl-ureas on Control of Maturity onset Diabetes, the Lipid Metabolism and the Liver Function Tests
Lit. wie (17)
- (50) KREYSZIG E.:
Statistische Methoden und ihre Anwendung
Verlag Vandenhoeck + Ruprecht Göttingen (1970)
- (51) LEE J.C., GRODSKY G.M., BENNET L.L., SMITH-KYLE D.F., CRAW L.:
Ultrastructure of B-Cells during dynamic Response to Glucose and Tolbutamide in Vitro
Diabetologia 6 p. 542 (1970)

- (52) LEIBBRAND W.:
Kompendium der Medizingeschichte
Werk - Verlag Dr. E. Banaschewski
- (53) LERNER R.L., PORTE D. jr.:
Epinephrine: Selektive Inhibition of the acute Insulin
Response to Glucose
Lit. wie (17)
- (54) LERNER R.L., PORTE D. jr.:
Epinephrine and Insulin Release: A new look
Diabetes 19 p. 366 (1970)
- (55) LEVEBRE P.J., LUYCKX A.S.:
Effekt of Insulin on Glucagon enhanced Lipolysis in
vitro
Diabetologia 5 p. 195 (1969)
- (56) LOUBATIERES A., MARIANI M.M., SOREL G., SAVI L.:
The Action of β -adrenergic Blocking and Stimulation on
Insulin Secretion.
Diabetologia 7 p. (1971)
- (57) LOUBATIERES A., MARIANI M.M., RIBES G., MALBOSE H. de,
CHAPAL J.:
Etude experimentale d'un nouveau sulfonamide hypogly-
cémiant particulièrement actif, le Hb 419 ou glibencla-
mide.
Diabetologia 5 p. 1-10 (1969)
- (58) LUNDQUIST J., EKHOLM R., ERICSON L.E.:
5-Hydroxytryptamine as an intracellular Modifier of In-
sulin Secretion, and the Hypoclycemic Action of MAO -
Inhibitoren
Diabetologia 7 p. 414 (1971)

- (59) LUNELL N.O., FERRERSON B., THORELI J.:
Acute Effects of Ro6-4563 on Parameters of Carbohydrate and Lipid Metabolism on maturity - onset Diabetics wie (39) `
- (60) MASSARA F., STRUMIA E., CAMANNI F., MOLINATTI G.M.:
Depressed Tolbutamid induced Insulin Response in Subjekts treated with Propanolol
Diabetologia 7 p. 287 (1971)
- (61) MEHNERT H., FÖRSTER H.:
Stoffwechselkrankheiten
G. Thieme Verlag Stuttgart (1970)
- (62) MEHNERT H.:
Vermeidbare u. unvermeidbare Komplikationen der Langzeittherapie mit Antidiabetika.
Therapiewsch 27 (1968) 1097
- (63) MEHNERT H.,
Insulintherapie des Diabetes mellitus
Dtsch. med. Wschr. (1966) 1037
- (64) MEYER U.A., STURZENEGGER V., FROESCH E.R.:
Transport and Metabolism of Glucose, Insulin Sensitivity and Lipolysis of Epididymal Adipose Tissue of Alloxan Diabetic Rats after prolonged Incubation in vitro
Diabetologia 4 p. 87 (1968)
- (65) MORGAN P.R., LAZAROW A.:
Immunoassay of Insulin: Two antibody System
Diabetes 12 p. 115 (1963)

- (66) MUCCI A., PIAGGI V., CASALI G., VENTURA E.:
Wirkungen von Tolbutamid und Heparin auf die Hyperlipämie von hypercholesterolemischen Patienten nach Fettbelastung.
Diabetologia 1 2 P. 148 (1965)
- (67) OELZ O., FROESCH E.R.:
Effect of intravenously Administration of Sulfonylurea on the Carbohydrate and Fat Metabolism of the Rat
International Symposium on Recent Hypoglycemic Sulfonylurea - Mechanisms of Action and Clinical Indication
Basel, Oct. 2-3, 1970 ersch. bei Dubach/Basel
- (68) OTTO H., HALLE V., THUN G.:
Horm. Metab. Res. Suppl. Vol I Hb149 Seite 81
Eds. Levine, E.F. Pfeiffer
G. Thieme Verlag Stuttgart (1969)
- (69) PFEIFFER E.F.:
Fortschritte der Diabetologie
Therapiewoche 21 p. 553 (1971)
- (70) PFEIFFER E.F., SCHÖFFLING K., DITSCHUNEIT H.
Handbuch des Diabetes mellitus Band I
Lehmann Verlag München p 657 (1969)
- (71) PORTE jr.
Sympathetic Regulation of Insulin Secretion
Arch. Intern. Medicine Vol 123 P 252 (1969)
- (72) PORTE D. jr., WILLIAMS R.H.:
Inhibition of Insulin Release by Norepinephrine in Man
Science 152 3726 P. 1248 - 1250

- (73) POMETTA D., STAUFFACHER W., ZAHND G., MICHELI H.,
RENOLD A.E.:
Influence of Tolbutamid and Ro6-4563 on the Blood Glucose and Plasma Insulin Sekretion
Lit. wie (17)
- (74) RAPTIS S., PFEIFFER E.F.:
Sulfonylharnstoffe als orale Antidiabetika der 1. und 2. Generation
Therapiewoche 21 p. 578 (1971)
- (75) RAPTIS S., RAU R.M., SCHRÖDER K.E., FAULHABER J.D.,
PFEIFFER E.F.,
Comparative Study of Insulin Secretion
Horm. Metab. Res. Suppl. Vol. I P 65 Thieme-Verlag
(1962)
- (76) RENOLD A.E., CROFFORD O.B., STAUFFACHER W.,
JEANRENAND B.:
Hormonal Control of Adipose Tissue Metabolism with
Special References to the Effects of Insulin
Diabetologia 1 P. 4-12 (1965)
- (77) SENFT G., SCHULTZ G., MUNSKE K., HOFFMANN M.:
Influence of Insulin on cAMP-Phosphodiesterase activity
in Liver, Skeletal Muscle, Adipose Tissue and Kidney
Diabetologia 4 p. 322 (1968)
- (78) ROSAK C., BARTELT K.M., CORDES U., BEYER J.,
SCHÖFFLING K.:
Comparative Studies on the Antilipolytic Activity of
Tolbutamide and Ro6-4563 in the isolates Fat pad of
the Rat
Lit. wie (17)

- (79) ROSS de BELLE, BELMONTE MM., COLLE E.:
Effect of Intravenous Tolbutamid in Juvenile Diabetes
mellitus.
Diabetes 16 4 p. 215 (1967)
- (80) SIEGENTHALER:
Pathophysiologie
G. Thieme Verlag Stuttgart (1969)
- (81) STEINMETZ J., LOWRY L., YEN T.T.T.:
An Analysis of the Lipolysis in vitro of Obese Hyper-
glycemic and Diabetic Mice
Diabetologia 5 p. 373 (1969)
- (82) STONE D.B., BROWN J.
Antilipolytic Effects of Sulfonylurea Drugs on induced
Lipolysis in isolated fat cells of the rat
Endocrinology 81 71 (1967)
- (83) STONE D.B., BROWN J.D.:
Effect of Sulfonylurea Drugs on Plasma FFA and Blood
Glucose Concentrations in Man
Diabetes 15 5 p. 314
- (84) SUMER Pek, FAJANS Stefan S.:
Failure of Sulfonylureas to Suppress Plasma Glucagon
in Man
Diabetes 21 4 p. 216 (1972)
- (85) TOOMEY R.E., SHAW W.N., REID L.R., YOUNG W.K.:
Comparative Study of Porcine Proinsulin and Insulin on
Lipolysis and Glucoseoxydation in Rat Adiposecytes
Diabetes 19 6 p. 209 (1970)

- (86) UNDERWOOD E.A., SINGER C.:
A Short History of Medicine
Clarendon Press (1962) II edition
- (87) WALTER P., PIQUAREZ R.J., ANABITARTE M.:
Influence of Recent Sulfonylurea Derivates on Gluconeogenesis, Ketogenesis and Urea-Produktion in the Isolated Perfused Rat Liver
Lit. wie (17)
- (88) WILLIAMS R.H., ENSINCK J.E.
Secretion, Fates and Actions of Insulin and related Products
Diabetes Vol 15 No 9 P 629 (1966)
- (89) WILLIAMSON D.H., MELLANBY J., KREBS H.A.:
Enzymatic Determination of D-β-Hydroxybutyric Acid and Acetoacid in Blood
Biochem. J. 82 p. 90 (1962)
- (90) WILLMS B., BÖTTCHER M., WOLTERS V., SAKAMOTO N., SÖLING H.D.:
Relationship between Fat and Ketone Body Metabolism during Norepinephrine Infusion
Diabetologia 5 p. 88 (1969)
- (91) ZÖLLNER N., WOLFRAM G.:
Changes in Carbohydrate and Lipid Metabolism after Administration of Sulfonylureas
Lit. wie (17)

Herrn Professor Dr. H. Mehnert , Chefarzt der III.Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing und Leiter der klinisch-experimentellen Abteilung der Forschergruppe Diabetes , danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und für seine Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit .

Großen Dank schulde ich Herrn Oberarzt Dr. M. Haslbeck , der stets zu Hilfe und Gesprächen bereit war , für seine wertvollen Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit .

Dem Pharmazeutischen Institut der Universität München danke ich für die großzügige Gewährung eines Arbeitsplatzes im Isotopenlabor zur Durchführung der Insulinbestimmung .

Lebenslauf

Am 18.10.1947 wurde ich als drittes Kind von Georg Wittmann , Amtsrat , und seiner Ehefrau Paula Wittmann , geb. Heer , in München geboren . Nach dem Volksschulbesuch von 1954-58 trat ich 1958 in das humanistische wilhelmsgymnasium in München über , wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte . Im gleichen Jahr immatrikulierte ich mich an der Ludwigs - Maximilians - Universität in München , wo ich 1969 das Vorphysikum und 1970 das Physikum bestand . Am 5.7.1973 legte ich das Medizinische Staatsexamen in München ab . Seit November 1973 bin ich als Medizinal - assistent an der III.Medizinischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing .

